

Aus der Urologischen Klinik und Poliklinik Großhadern  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Christian Stief

Überlebensanalysen von Patienten mit Nierentumor  
nach Tumorsektion

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Susanna Tiefenthaler  
aus Salzburg

2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Michael Staehler

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Michael Siebels  
Prof. Dr. Elfriede Nößner  
Prof. Dr. Dirk Zaak

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 23.07.2020

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>5</b>
<b>1.1</b>	<b>Epidemiologie</b>	<b>5</b>
<b>1.2</b>	<b>Symptome</b>	<b>6</b>
<b>1.3</b>	<b>Histologie</b>	<b>6</b>
1.3.1	Klarzelliges Nierenzellkarzinom (ccRCC)	7
1.3.2	Papilläres Nierenzellkarzinom (pRCC Typ 1 und 2)	8
1.3.3	Chromophobes Nierenzellkarzinom (chRCC)	9
1.3.4	Benigne Nierentumore	9
1.3.5	Weitere Tumore der Niere	10
<b>1.4</b>	<b>TNM-Klassifikation</b>	<b>10</b>
<b>1.5</b>	<b>Grading</b>	<b>12</b>
<b>1.6</b>	<b>Anatomische Klassifikationen</b>	<b>13</b>
1.6.1	R.E.N.A.L.-Nephrometry-Score (RNS)	14
1.6.2	PADUA Score	17
1.6.3	C-Index Score	20
1.6.4	Vergleich der Klassifikationssysteme	20
<b>1.7</b>	<b>Bildgebung</b>	<b>21</b>
<b>1.8</b>	<b>Therapie</b>	<b>22</b>
1.8.1	Partielle Nephrektomie	24
1.8.2	Radikale Nephrektomie	27
1.8.3	Aktives Überwachen und ablativ Therapie	28
1.8.4	Systemische Therapie	30
<b>1.9</b>	<b>Prognosescores</b>	<b>32</b>
1.9.1	TNM	33
1.9.2	UISS	33
1.9.3	SSIGN	33
1.9.4	Karakiewicz-Nomogramm	34
1.9.5	MSKCC	34
1.9.6	Leibovich-Score	34
<b>2</b>	<b>Ziel der Arbeit</b>	<b>35</b>
<b>3</b>	<b>Material und Methode</b>	<b>37</b>
<b>3.1</b>	<b>Datenerhebung</b>	<b>37</b>
<b>3.2</b>	<b>Statistische Analyse</b>	<b>37</b>
<b>3.3</b>	<b>Erhobene Daten</b>	<b>38</b>
<b>3.4</b>	<b>Patientenkollektiv und Einschlusskriterien</b>	<b>39</b>
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>40</b>
<b>4.1</b>	<b>Deskriptive Statistik</b>	<b>40</b>
4.1.1	Patientencharakteristika	40
4.1.2	Operationsbezogene Daten	40
4.1.3	Tumorbezogene Daten	43
4.1.4	Metastasierung und Tumorprogression	48
<b>4.2</b>	<b>Komparative Statistik</b>	<b>50</b>
4.2.1	Vergleich der Nephrektomie-Technik (partiell versus radikal)	50
4.2.2	Vergleich der partiellen Nephrektomie-Methode (herkömmliche Methode versus Methode n. Staehler)	52
<b>4.3</b>	<b>Survival-Analyse</b>	<b>54</b>
4.3.1	Gesamtüberleben des Patientenkollektivs	54
4.3.2	Gesamtüberleben: Vergleich von männlichen und weiblichen Patienten	55
4.3.3	Gesamtüberleben: Vergleich von radikaler und partieller Nephrektomie	57
4.3.4	Gesamtüberleben: Vergleich der OP-Methoden bei partieller Nephrektomie	58
4.3.5	Gesamtüberleben der Histologie von malignen Nierenzellkarzinomen	59
4.3.6	Gesamtüberleben nach T-Stadium der TNM-Klassifikation	61

4.3.7	Gesamtüberleben nach N-Stadium der TNM-Klassifikation .....	63
4.3.8	Gesamtüberleben nach M-Stadium der TNM-Klassifikation.....	65
4.3.9	Gesamtüberleben nach Grading.....	66
4.3.10	Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom RNS.....	69
4.3.11	Time to progression.....	81
<b>4.4</b>	<b>Partielle Nephrektomie: Vergleich der herkömmlichen Methode und der Methode n. Staehler .....</b>	<b>85</b>
4.4.1	Gesamtüberleben.....	85
4.4.2	Time to progression.....	87
<b>4.5</b>	<b>COX-Regressionsanalyse.....</b>	<b>87</b>
4.5.1	Univariate Analyse .....	87
4.5.2	Multivariate Analyse .....	89
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>91</b>
<b>5.1</b>	<b>Radikale und partielle Nephrektomie.....</b>	<b>91</b>
<b>5.2</b>	<b>Operationsmethoden der partiellen Nephrektomie.....</b>	<b>97</b>
<b>5.3</b>	<b>Histologie vom malignen Nierenzellkarzinom.....</b>	<b>99</b>
<b>5.4</b>	<b>TNM.....</b>	<b>102</b>
5.4.1	pT-Stadium.....	102
5.4.2	pN-Stadium .....	103
5.4.3	pM-Stadium.....	105
<b>5.5</b>	<b>Grading .....</b>	<b>107</b>
<b>5.6</b>	<b>R.E.N.A.L.-Nephrometry-Score.....</b>	<b>109</b>
5.6.1	R.E.N.A.L.-Nephrometry-Score-Werte und -Gruppen .....	110
5.6.2	Komponente: (R) Radius/Tumorgröße.....	112
5.6.3	Komponente: (E) exophytisches/endophytisches Wachstum.....	113
5.6.4	Komponente: (N) Nähe zum Sinus .....	115
5.6.5	Komponente: (L) Lage relativ zur Pollinie .....	116
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>118</b>
<b>7</b>	<b>Kritische Anmerkungen .....</b>	<b>119</b>
<b>8</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>121</b>
<b>8.1</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>121</b>
<b>8.2</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>123</b>
<b>8.3</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>124</b>
<b>8.4</b>	<b>Fragebogen.....</b>	<b>125</b>
<b>9</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>126</b>
<b>10</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>131</b>

# 1 Einleitung

Das Nierenzellkarzinom (NZK) ist ein Adenokarzinom, das vom Tubulusepithel oder dem Sammelrohrsystem der Niere ausgeht.

## 1.1 Epidemiologie

Das NZK stellt den Großteil der malignen Neoplasien der Niere beim Erwachsenen dar und ist in Deutschland eine insgesamt selten vorkommende Krebsform. 2 - 4% aller malignen Tumorerkrankungen werden durch das NZK ausgelöst. Die Tumorentitäten bei Kindern sind vor allem Wilms-Tumore, Lymphome und Sarkome. In der Urologie liegt das NZK nach dem Prostatakarzinom und dem Harnblasenkarzinom an 3. Stelle der Häufigkeit. Im Jahr 2012 wiesen Männer ein mittleres Erkrankungsalter von 68 Jahren auf und bei Frauen betrug dieses 72 Jahre (1). Die Erkrankungsrate liegt bei Männern etwa 1,5-mal so hoch wie bei Frauen (2).

2013 lag in Deutschland die Inzidenz bei 14.910 Fällen, wobei 5.550 Neuerkrankungen bei Frauen auftraten und 9.360 bei Männern. Im Verlauf der letzten Jahre blieb diese Rate in Bezug auf die geschlechtsspezifische Verteilung nahezu unverändert. 2013 wurden 5.458 Sterbefälle verzeichnet (3). Seit Ende der 1990er-Jahre wird ein kontinuierlicher Anstieg der absoluten Neuerkrankungen bei Männern und Frauen beobachtet (1), (3).

Bis 1990 wurde in Europa ein Anstieg der Mortalität verzeichnet, danach stagnierte bzw. fiel die Mortalitätsrate. Vor allem in Skandinavien und in den westlichen europäischen Ländern wurde ein starker Abfall der Mortalität bei beiden Geschlechtern verzeichnet (4).

Im Vergleich zu anderen Krebsarten weisen Patienten mit NZK günstigere Überlebensraten auf. Die relative 5-Jahresüberlebensrate (5-JÜR) bei Männern beträgt 76% und bei Frauen 78% und die relative 10-Jahres-Überlebensrate wird bei Männern mit 68% und bei Frauen mit 71% angegeben (1).

Mit Verbesserungen in der Diagnostik lässt sich möglicherweise die Zunahme der Inzidenz bei beiden Geschlechtern erklären. Durch sensitive Bildgebung können schon früh indolente und lokalisierte Karzinome durch Zufall diagnostiziert

werden. Diese frühzeitig diagnostizierten Karzinome wirken sich positiv auf die Überlebensrate aus (5).

Als Hauptrisikofaktoren gelten Tabakkonsum, Passivrauchen, Adipositas und arterielle Hypertonie. Eine weitere wichtige Rolle spielt die chronische Niereninsuffizienz. Nach einer Nierentransplantation ist das Risiko für die Entstehung eines NZK erhöht. 3% der NZK sind genetisch bedingt. Patienten mit komplexen erblichen Syndromen, wie zum Beispiel dem von-Hippel-Lindau-Syndrom, erkranken häufig im frühen Lebensalter und weisen ein Karzinom mit multifokalem Wachstum auf (1).

## **1.2 Symptome**

Viele NZK bleiben bis in fortgeschrittene Stadien asymptomatisch. Mehr als die Hälfte der NZK wird durch Zufall mittels nicht invasiver Bildgebung diagnostiziert.

Die klassische Trias aus Makrohämaturie, palpablem Bauchtumor und Flankenschmerz tritt nur in seltenen Fällen (6-10%) auf. Liegt sie jedoch vor, zeigt sich häufig ein fortgeschrittenes Tumorstadium mit aggressiver Histologie (2). Als unspezifische Allgemeinsymptome treten häufig Gewichtsverlust, Anorexie, Fieber und Bauchschmerzen auf (6).

Paraneoplastische Symptome finden sich bei 30% der Patienten mit einem symptomatischen NZK. (2) Dazu zählen Hyperkalzämie durch Pseudohypoparathyreoidismus, Polyglobulie/Polyzythämie durch übermäßige Erythropoetin-Produktion, arterielle Hypertonie, Gynäkomastie u.a. (6).

Gegebenenfalls weisen Patienten mit metastasiertem NZK entsprechende Symptome wie Knochenschmerzen oder chronischen Husten auf (2).

## **1.3 Histologie**

Nierentumore umfassen ein großes Spektrum von histopathologischen Entitäten, die die WHO 2004 klassifizierte. 2013 modifizierte die ISUP (International Society of Urological Pathology) mit der Vancouver Klassifikation diese Einteilung. 2016 diente sie als Grundlage für eine Überarbeitung durch die WHO, die Pathologie, Epidemiologie und Genetik berücksichtigt und ein Auszug ist in Tabelle 1 dargestellt (7).

<b>Nierenzellkarzinome (NZK)</b>
Klarzelliges NZK
Multilokuläre zystische renale Neoplasie mit niedrig malignem Potenzial
Papilläres NZK
Hereditäre Leiomyomatosis und nierenzellkarzinom-assoziiertes NZK
Chromophobes NZK
Sammelrohr-Karzinom
Medulläres NZK
MiT familiäre Translokation NZK
Succinat-Dehydrogenase-Defizit NZK
Muzinöses, tubuläres und spindelzelliges NZK
Tubulo-zystisches NZK
NZK assoziiert mit erworbener zystischer Erkrankung
Klarzelliges papilläres NZK
NZK, nicht weiter klassifiziert
Papilläres Adenom
Onkozytom

*Tabelle 1: Auszug der WHO-Klassifikation für Nierentumore von 2016 (7)*

Die histologische Einteilung berücksichtigt neben dem NZK-Typ, den Evaluationsgrad der Kerne, Sarkom-Eigenschaften, vaskuläre Invasion, Tumornekrosen, die Invasion in das Nierenbeckenkelchsystem und in das perirenale Fettgewebe sowie den Differenzierungsgrad nach Fuhrman. Die häufigsten NZK sind das klarzellige NZK, das papilläre NZK (Typ 1 und 2) und das chromophobe NZK (2).

### **1.3.1 Klarzelliges Nierenzellkarzinom (ccRCC)**

Der häufigste Subtyp (ca. 75%) der NZK ist der klarzellige Typ, welcher beim Großteil der Todesfälle durch Nierenkrebs diagnostiziert wird (8).

Das klarzellige NZK entsteht aus dem proximalen Tubulus und erscheint normalerweise als kugelförmiger Tumor, der am Nierenkortex als runde Masse hervortritt. Der Aufbau gestaltet sich teils zystisch teils solide oder es fällt eine nestförmige Formation auf. Die Zellen weisen klares, aufgehelltes oder eosinophiles Zytoplasma und kleine, monomorphe und runde Zellkerne auf. Der Tumor ist gut vaskularisiert mit oft frischen oder älteren Hämorrhagien. Früher nannte man das klarzellige NZK mit hohem Differenzierungsgrad und eosinophilem Zytoplasma auch granularzelliges NZK. Von dieser Ausdrucksweise hat man jedoch Abstand genommen. Historisch wird es oft als Grawitz-Tumor oder Hypernephron be-

zeichnet. Das klarzellige NZK ist ein gut umschriebener Tumor, bei dem die Kapsel für gewöhnlich fehlt. Wird die Oberfläche angeschnitten, erscheint sie gold- bis dottergelb und weist oft Blutungen und Nekrosen auf. Ein hilfreiches diagnostisches Merkmal sind die zarten Bindegewebssepten zwischen den Tumornestern mit kleinen, dünnwandigen Blutgefäßen, die typischerweise ein reguläres Netzwerk bilden. Bilaterales oder multizentrisches Auftreten und das Vorkommen im frühen Alter sprechen für eine hereditäre Form, wie das von-Hippel-Lindau Syndrom (6). 4% aller klarzelligen NZK wachsen multilokulär (9).

Das klarzellige NZK hat eine schlechtere Prognose im Vergleich zum papillären (2) oder zum chromophoben NZK (10).

### **1.3.2 Papilläres Nierenzellkarzinom (pRCC Typ 1 und 2)**

Der parenchymale Tumor mit papillärer oder tubulopapillärer Architektur macht ca. 15% der NZK aus und stellt das zweithäufigste NZK dar (8). Makroskopisch ist das papilläre NZK gut abgrenzbar und weist eine Pseudokapsel auf. Häufig zeigt es hämorrhagische Bereiche, Nekrosen oder zystische Degenerationen. Bilaterales oder multifokales Wachstum tritt beim papillären NZK häufiger auf als beim klarzelligen oder chromophoben NZK (6). Im Schnittbild erscheint es gelb oder braun mit weicher Struktur (2). Das papilläre NZK ist assoziiert mit einer Trisomie/Tetrasomie 7, Trisomie 17 und dem Verlust des Chromosoms Y (6).

Morphologisch kann das papilläre NZK in 2 verschiedene Subtypen unterteilt werden: Typ 1 und Typ 2. Typ 1 sind zellreiche Tumore mit mittelgroßen und polygonalen Zellen und teils blassem teils basophilem Zytoplasma. Zudem weisen sie einen niedrigen Kerndifferenzierungsgrad auf. Tumore des Typ 2 zeigen ein breites, kräftig eosinophiles Zytoplasma und haben oft einen höheren Kerndifferenzierungsgrad. Tumore vom Typ 1 wachsen häufiger multifokal als Typ 2 Tumore (6). Exophytisches Wachstum, pseudonekrotische Veränderungen und eine Pseudokapsel sind typische Eigenschaften des papillären NZK Typ 1. Durch das Wachstum über die Nierengrenzen hinaus und die massiven nekrotischen Veränderungen zeigt sich ein großer extrarenal liegender Tumor. Durch die Nekrose wird der Tumor fragil und ist anfällig für spontane Rupturen oder für Rupturen durch minimale Traumen. Eine Ruptur kann zu einer retroperitonealen Blutung führen. Durch die gut entwickelte Pseudokapsel, die beim Typ 1 häufig vorliegt, kommt diese Ruptur mit folgender Blutung nur sehr selten vor (2).

Ein Teil der Tumore besitzt jedoch eine gemischte Histologie aus beiden Typen. Papilläre NZK mit eosinophilem Zytoplasma und onkozytomähnlichen Nukleoli werden onkozytische papilläre NZK genannt. Die Vancouver Klassifikation schließt diese morphologische Form in den Typ 2 mit ein (7).

Die Prognose des papillären NZK (pT1-2 N0M0) ist besser als die des klarzelligem NZK. Jedoch weisen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem papillärem NZK ein signifikant schlechteres Überleben auf als Patienten mit klarzelligem NZK (11).

### **1.3.3 Chromophobes Nierenzellkarzinom (chRCC)**

Charakteristisch für das klassische chromophobe NZK sind große, polygonale, blasse Zellen mit prominenten Membranen und klaren Zellgrenzen. Chromophobe NZK machen ca. 5% aller operierten NZK aus. Männer und Frauen erkranken gleich häufig an dieser histologischen Tumorform. In der Bildgebung findet man große Tumormassen ohne Nekrosen oder Kalzifikationen. Der Tumor ist gut umschrieben und weist eine Oberfläche mit Läppchenstruktur auf. Die Schnittfläche erscheint homogen hellbraun bis grau. Die Wachstumsform ist solide, manchmal mit fokalen Kalzifikationen und breiten fibrotischen Septen. Die Blutgefäße besitzen dicke Wände und sind mit Hyalin überzogen. Typische genetische Veränderungen sind Chromosomenverluste, insbesondere vom Chromosom 1, 2, 6, 10, 13, 17 und 21 (6).

Beim eosinophilen chromophoben NZK findet man große gut abgrenzbare Zellen mit feiner eosinophiler Granula und voluminösem Zytoplasma. Histologisch kann man ein eosinophiles chromophobes NZK nur sehr schwer von bestimmten Onkozytomen abgrenzen (12).

Die Prognose ist im Vergleich zu Patienten mit klarzelligem NZK besser (13), (10).

### **1.3.4 Benigne Nierentumore**

Es existiert eine Vielzahl von benignen Neoplasien der Niere. Am häufigsten findet man das Onkozytom und das Angiomyolipom.

Onkozytome treten in 3-7 % der Fälle auf. In der Bildgebung ist es oft schwierig, sie von malignen NZK (vor allem vom chromophoben Typ) zu unterscheiden und

erst durch die histopathologische Diagnostik kann die Diagnose eines Onkozytoms gesichert werden (2).

Angiomyolipome sind benigne mesenchymale Tumore, die sporadisch auftreten und 4-mal häufiger bei Frauen vorkommen. Sie sind assoziiert mit Tuberöser Sklerose. Bei ca. 1 % aller chirurgisch entfernten Tumore findet sich ein Angiomyolipom. Aufgrund von gefäßneubildenden Eigenschaften kann sich das Angiomyolipom bis zur V. renalis oder V. cava inf. ausbreiten (2).

### **1.3.5 Weitere Tumore der Niere**

Die restlichen 10-15% der Nierentumore bestehen aus einer Vielzahl von seltenen, sporadischen und genetisch bedingten Karzinomen, die häufig nicht charakterisiert oder klassifiziert sind.

Zu dieser Gruppe von Nierentumoren zählt: sarkomatoides NZK, multilokuläres klarzelliges NZK, Ductus-Bellini-Karzinom (Sammelrohrkarzinom), medulläres NZK, klarzelliges papilläres NZK, tubulozystisches NZK, zystisches Nephrom, uvm. (2).

## **1.4 TNM-Klassifikation**

Die UICC (Union for International Cancer Control) entwickelte die TNM-Klassifikation, die des Öfteren überarbeitet wurde. Sie ist von klinischem und wissenschaftlichem Nutzen und erfordert zuerst die histologische Tumorbestätigung. 2009 wurde die 7. Version der UICC veröffentlicht, die 2012 ergänzt wurde. Sie beschreibt die Tumorgröße, Invasion in Gefäße, die Nierenkapsel und die Beteiligung der Nebenniere als T-Stadium. Das N-Stadium gibt Auskunft über das Auftreten von regionärem Lymphknotenbefall. Fernmetastasen fallen in die Kategorie des M-Stadiums. In Tabellen 2 bis 4 ist die 2009 veröffentlichte Version mit den 2012 hinzugefügten Ergänzungen dargestellt (14), (2).

<b>TNM</b>		<b>Ausdehnung</b>
<b>T</b>	<b>x</b>	Der Primärtumor wird nicht beurteilt
	<b>0</b>	Kein Primärtumor vorliegend
	<b>1</b>	Tumor auf die Niere begrenzt, max. Tumorausmaß < 7 cm
	<b>1a</b>	Tumor auf die Niere begrenzt, max. Tumorausmaß < 4 cm
	<b>1b</b>	Tumor auf die Niere begrenzt, Tumor > 4 cm aber < 7 cm
	<b>2</b>	Tumor auf die Niere begrenzt, max. Tumorausmaß > 7 cm
	<b>2a</b>	Tumor auf die Niere begrenzt, Tumor > 7 cm aber < 10 cm
	<b>2b</b>	Tumor auf die Niere begrenzt, max. Tumorausmaß > 10 cm
	<b>3</b>	Tumor infiltriert in Gefäße oder in das perirenale Gewebe, wächst aber innerhalb der Gerota-Faszie und ohne ipsilateralen Nebennierenbefall
	<b>3a</b>	Tumor infiltriert in Nierenvene (auch segmentale Äste) und/oder in das perirenale Fettgewebe, wächst aber innerhalb der Gerota-Faszie
	<b>3b</b>	Vena cava-Infiltration, Tumor unterhalb des Zwerchfells
	<b>3c</b>	Vena cava-Infiltration, Tumor oberhalb des Zwerchfells oder Infiltration der Vena cava
<b>4</b>	Tumor wächst über die Gerota-Faszie hinaus und/oder Infiltration der angrenzenden ipsilateralen Nebenniere	

*Tabelle 2: T-Stadium der TNM-Klassifikation (2)*

<b>TNM</b>		<b>Ausdehnung</b>
<b>N</b>	<b>x</b>	Regionärer Lymphknotenbefall nicht beurteilt
	<b>0</b>	Kein regionärer Lymphknotenbefall
	<b>1</b>	Regionärer Lymphknotenbefall: 1 Lymphknoten befallen
	<b>2</b>	Regionärer Lymphknotenbefall: > 1 Lymphknoten befallen

*Tabelle 3: N-Stadium der TNM-Klassifikation (2)*

<b>TNM</b>		<b>Ausdehnung</b>
<b>M</b>	<b>x</b>	Fernmetastasen nicht beurteilt
	<b>0</b>	Keine Fernmetastasen
	<b>1</b>	Fernmetastasen vorhanden

*Tabelle 4: M-Stadium der TNM-Klassifikation (2)*

Das American Joint Committee on Cancer (AJCC) unterteilt die NZK in 4 Gruppen nach TNM-Stadium (15): Gruppe I (T1,N0,M0) umfasst Tumore, die < 7 cm sind, auf die Niere begrenzt bleiben, keine regionären Lymphknoten befallen und ohne Fernmetastasen sind. In Gruppe II (T2, N0, M0) findet man Tumore, die größer als 7 cm sind, aber auf die Niere begrenzt bleiben und keinen regionären Lymphknotenbefall oder Fernmetastasen aufweisen. Gruppe III (T3, N0, M0) fasst alle Tumore mit Invasion in Gefäße und/oder das perirenale Gewebe zusammen, die aber die Nebenniere nicht befallen und innerhalb der Gerota-Faszie

wachsen. Ebenso sind Tumore der Gruppe T1-3 mit einem befallenen regionärem Lymphknoten ohne Fernmetastasen in dieser Gruppe enthalten. Gruppe IV-Tumore (T1,T2,T3, N1, N2, M0 oder T4, alle N, M0 oder alle T, alle N, M1) sind alle Tumore mit Fernmetastasen, alle T4-Tumore und alle T1, T2- oder T3-Tumore mit regionärem Lymphknotenbefall (2), (15). Ein Überblick der Gruppen I bis IV wird in Tabelle 5 gegeben.

Gruppe	TNM-Stadium
I	T1, N0, M0
II	T2, N0, M0
III	T3, N0, M0 oder T1-3,N1,M0
IV	T4, N1-2, M0 oder T1-4, N1-2, M1

Tabelle 5: AJCC-Staging (15)

## 1.5 Grading

Das klinisch am weitesten verbreitete Grading-System geht zurück auf Fuhrman et al. (1982) und definiert 4 Kern-Grade in Bezug auf Kerngröße, Irregularität und nukleolare Prominenz (16). Es konnte gezeigt werden, dass das Fuhrman-Grading-System beim klarzelligem NZK eine prognostische Aussage macht (8), (2). Jedoch wurden lediglich 103 Patienten mit verschiedenen histologischen Typen untersucht, was auf eine Schwäche dieses Grading-Systems schließen lässt (16). Tabelle 6 stellt Grad 1 bis 4 mit den diversen Eigenschaften dar.

Grad	Kern-durchmesser	Nukleolus	Kernform
1	~ 10 µm	nicht vorhanden	rund, einförmig
2	~ 15 µm	sichtbar bei 400-facher Vergrößerung	irreguläre Form sichtbar
3	~ 20 µm	auffällig bei 400-facher Vergrößerung	irreguläre Form auffällig
4	wie Grad 3, zusätzl. bizarre multilobulierte Kerne oder Spindelzellen		

Tabelle 6: Fuhrman-Grading-System von 1982 (17), (16)

Beim chromophoben NZK kommen von Natur aus irreguläre, prominente Nukleoli und Kern-Pleomorphismen vor, welche mit einem hohen Fuhrmangrad trotz günstiger Prognose einhergehen. Aus diesem Grund sollte das Fuhrman-Grading-System beim chromophoben NZK nicht angewendet werden (18), (19). Es gibt Ansätze, chromophobe NZK auf eine andere Weise zu graduieren, zum Beispiel nach Paner et al. (19), jedoch wird in den EAU-Guidelines empfohlen, keine Graduierung vorzunehmen (2).

In der ISUP-Konsensuskonferenz wurde ein neues Grading-System für klarzellige und papilläre NZK vorgeschlagen, dass das Fuhrman-System ablösen soll. Chromophobe NZK werden jedoch nicht danach graduiert. Hierbei werden lediglich die Größe und Form der Nukleolen berücksichtigt (20). Dieses WHO-ISUP-Grading-System beschreibt 4 Grade, wobei sich Grad 1 bis 3 im Erscheinungsbild des Nukleolus unterscheiden und Grad 4 sarkomatoide oder rhabdoide Differenzierungen und bizarre Kerne beschreibt. Grad 4 des Fuhrman-Grading-Systems und des WHO-ISUP-Gradings sind sehr ähnlich. Ein Überblick zeigt Tabelle 7 (20), (7). Aufgrund der geringen Fallzahlen wurde das Grading-System noch nicht für andere Tumorentitäten validiert (7).

<b>Grad</b>	<b>Beschreibung</b>
<b>1</b>	Unauffällige oder fehlende basophile Nukleolen bei 400-facher Vergrößerung
<b>2</b>	Erkennbare, eosinophile Nukleolen bei 400-facher Vergrößerung und sichtbare aber nicht auffällige Nukleolen bei 100-facher Vergrößerung
<b>3</b>	Auffällige, eosinophile Nukleolen bei 100-facher Vergrößerung
<b>4</b>	Extremer Kernpleomorphismus und/oder vielkernige Tumorzellen und/oder rhabdoide und/oder sarkomatoide Veränderungen

*Tabelle 7: WHO-ISUP-Grading-System (20), (7)*

## **1.6 Anatomische Klassifikationen**

Um die Beschreibung vom NZK zu standardisieren, wurden diverse anatomische Klassifikationssysteme entwickelt. Zu diesen Klassifikationssystemen zählen unter anderem der PADUA Score, der R.E.N.A.L.-Nephrometry-Score und der C-Index-Score. Sie beschreiben die Tumorgöße, das endophytische/exophytische Wachstum, die Nähe des Tumors zum Sammelsystem und zum Nierensinus sowie die anteriore bzw. posteriore Lage (2), (21). Der RNS und der PADUA Score sind am weitesten verbreitet und werden am häufigsten im klinischen Alltag genutzt (22).

Die Klassifikationssysteme sind hilfreich, um eine objektive Aussage zum perioperativen Outcome und Blutverlust von nierenerhaltenden Operationen zu machen und präoperativ die Wahl der Operationstechnik zu erleichtern. Sie können herangezogen werden bei der Entscheidungsfindung, ob eine radikale oder partielle Nephrektomie bzw. eine offene oder minimal-invasive partielle Nephrekto-

mie durchgeführt werden soll. Die Klassifikationssysteme informieren den Operateur zu eventuellen technischen Problemen oder Hindernissen während der partiellen Nephrektomie und können in Verbindung gebracht werden mit der Ischämie-Dauer, der Operationsdauer, dem Blutverlust und Komplikationen. Eine eventuelle Änderung der Operationstechnik von partieller zu radikaler Nephrektomie während der Operation kann auf Grundlage dieser Klassifikationssysteme getroffen werden (23).

Sämtliche anatomische Klassifikationssysteme dienen der Behandlungsplanung, sowie der Patientenberatung und erlauben Vergleiche der verschiedenen Operationstechniken der partiellen Nephrektomie. Jedoch spielen neben den anatomischen Klassifikationssystemen auch die chirurgische Erfahrung des Operateurs und die Eigenschaften und Komorbiditäten des Patienten eine wichtige Rolle, um das beste Behandlungsergebnis zu erreichen (2), (22).

#### **1.6.1 R.E.N.A.L.-Nephrometry-Score (RNS)**

Der R.E.N.A.L.-Nephrometry-Score (RNS) wurde 2009 von Alexander Kutikov und Robert G. Uzzo (24) entwickelt, um NZK anatomisch und topographisch mittels präoperativem CT oder MRT besser zu beschreiben und zu vergleichen.

Der Score greift auf 5 reproduzierbare Merkmale zurück, die den Tumor anatomisch beschreiben und auf eine eventuelle Resektabilität hinweisen. Jedes Merkmal wird durch einen Buchstaben beschrieben und bildet das Akronym R.E.N.A.L. Das (R) steht für den Radius, den maximalen Durchmesser des Tumors. Mit (E) wird die exophytische oder endophytische Lage des Tumors beschrieben. Die Nähe des Tumors zum Sammelsystem oder zum Sinus fasst der Buchstabe (N) zusammen. Mit dem Buchstaben (A) wird die anteriore oder posteriore Lage des Tumors in Bezug auf die koronare Linie bezeichnet. (L) weist auf die relative Lage zur Pollinie hin. 4 Komponenten des Scores (R.E.N.L.) werden mit 1 bis 3 Punkten bewertet. Das Merkmal der anterioren oder posterioren Lage wird mit (a) für anterior und (p) für posterior beschrieben. Falls diese Zuordnung nicht möglich ist, wird (x) als Suffix benutzt. Zusätzlich können hiläre Tumore mit dem Buchstaben (h) beschrieben werden. Tabelle 8 stellt die Merkmale mit Punkteverteilung dar.

Der Radius wird als maximaler Durchmesser aller Ebenen in cm beschrieben und

ähnelt dem T-Stadium nach TNM der UICC. Ein Punkt wird vergeben für kleine Tumore, die < 4 cm messen. Zwei Punkte erhalten Tumore mit einem Durchmesser von 4 – 7 cm und drei Punkte große Tumore mit > 7 cm im maximalem Durchmesser. Der maximale Durchmesser kann nicht nur in axialen Bildern, sondern auch in koronaren oder sagittalen Aufnahmen ermittelt werden.

Das zweite Merkmal beschreibt die exophytische oder endophytische Lage des Tumors. Wächst ein Tumor vor allem exophytisch, ist die Resektion einfacher und kann mit oder ohne hilärem Abklemmen reseziert werden. Tumore, die zu 50 % oder mehr exophytisch wachsen, erhalten einen Punkt. Wächst ein Tumor zwar exophytisch, aber zu weniger als 50 % werden zwei Punkte vergeben. Drei Punkte erhält ein Tumor, der komplett endophytisch wächst. Die meisten Tumore sind symmetrisch und kugelförmig in der Niere lokalisiert. Falls dies aber nicht der Fall ist, ist es wichtig, auch andere Bildgebungsachsen zu betrachten. Die Nierentumore können die physiologische Nierengrenze verzerren. Deshalb wird empfohlen, sich die Nierengrenze ohne Tumor vorzustellen und diese mit der Nierengrenze, die durch den Tumor verschoben wurde, zu vergleichen. Anhand des Vergleichs kann man den Prozentsatz des exophytischen oder endophytischen Tumorwachstums ablesen.

Die Nähe des tiefsten Anteils des Tumors zum Sammelsystem oder Sinus ist ein wichtiger Faktor für die Resektabilität und den Bedarf einer komplizierten Rekonstruktion. Einen Punkt erhalten Tumore, die 7 mm oder mehr vom Sammelsystem/Sinus entfernt wachsen. Zwei Punkte gibt es für eine Distanz von 4 – 7 mm und drei für Tumore, die weniger als 4 mm vom Sammelsystem oder Sinus entfernt wachsen, es berühren oder infiltrieren. Das Merkmal ist gut reproduzier- und quantifizierbar, wenn Querschnitt-Bilder mit Vergrößerung zur Analyse vorliegen.

Die anteriore oder posteriore Lage des Tumors im Bezug zur Mittellinie ist vor allem von chirurgischer Relevanz bei der Wahl zwischen offener (Flanke, anterior, subkostal, thorakoabdominal) oder laparoskopischer (transperitoneal, retroperitoneal) Tumorresektion. Die anteriore/posteriore Lage ist schwerer zu erheben und quantitativ möglicherweise weniger wichtig als die anderen Merkmale des RNS. Die Mittellinie wird am besten im axialen Schnittbild parallel zu den hilären Strukturen eingezeichnet und teilt das Parenchym in zwei Teile. Liegt der Tumor vor allem ventral der Mittellinie, wird er mit (a) für anteriore, befindet er

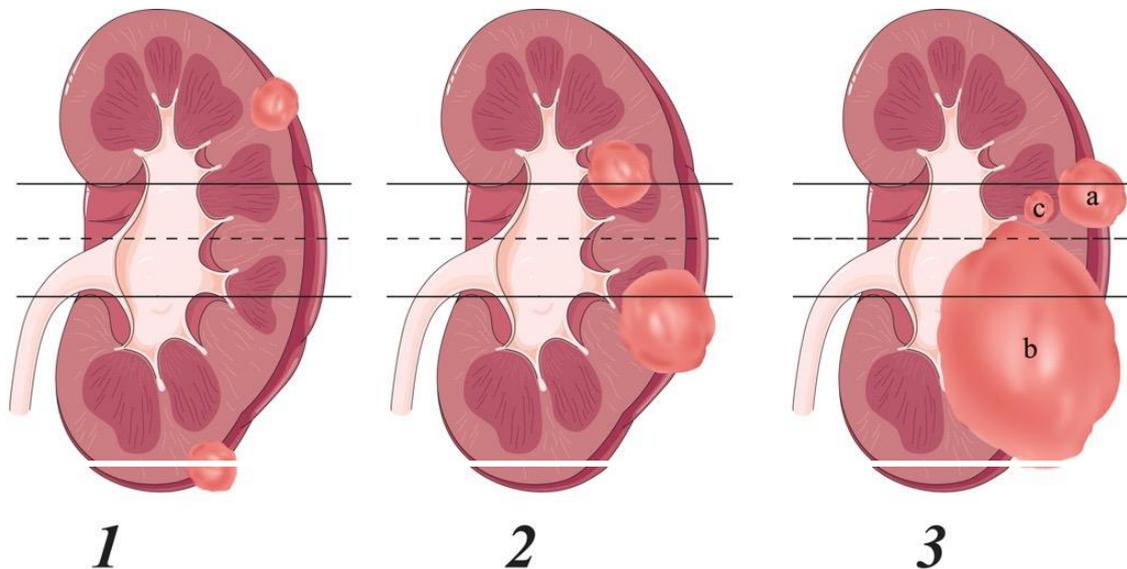
sich dorsal wird er mit (p) für die posteriore Lage beschrieben. Wenn man die Lokalisation nicht genau zuordnen kann, wird er mit (x) beschrieben. Die Beschreibung der Lokalisation befindet sich am Ende der RNS.

Die Tumorlokalisation wurde mit polarer, oberer, unterer, interpolärer, mesorenaler oder mittiger Lage beschrieben. Das letzte Merkmal des RNS stellt die Lage des Tumors in Bezug auf die Pollinien dar. Die obere und untere Pollinie sind einheitliche und reproduzierbare Erkennungszeichen im axialen und koronaren Schnittbild. Die Pollinien teilen die Niere in drei Bereiche, die oberhalb, innerhalb und unterhalb der Pollinien liegen. Die axiale Mittellinie wird im axialen CT- oder MRT-Bild zwischen der oberen und unteren Pollinie eingezeichnet. Dort, wo die mittlere Parenchymlippe vom Sinusfett, Gefäßen oder dem Sammelsystem unterbrochen wird, verlaufen die Pollinien. Am einfachsten zu verstehen sind die Pollinien im koronaren Schnittbild, danach fällt es leicht, die Pollinien auch in der axialen Achse einzuzuzeichnen. Die Pollinien und die axiale Mittellinie sind in Abbildung 1 dargestellt. Tumore, die komplett oberhalb/unterhalb der Pollinie wachsen, erhalten einen Punkt. Kreuzt der Tumor die Pollinie, vergibt man zwei Punkte. Drei Punkte erhalten Tumore, die mit > 50 % im Durchmesser entlang einer Pollinie liegen, die axiale Mittellinie kreuzen oder komplett zwischen der oberen und unteren Pollinie lokalisiert sind. Das Suffix (h) erhalten Tumore, die am renalen Hilus lokalisiert sind und die Nierenvene oder -arterie berühren (24).

	<b>Beschreibung</b>	<b>1 Punkt</b>	<b>2 Punkte</b>	<b>3 Punkte</b>
<b>R</b>	Radius (in cm)	≤ 4 cm	> 4 – < 7 cm	≥ 7 cm
<b>E</b>	Exophytisch/ endophytische Lage	≥ 50 % der Tumormasse	< 50 % der Tumormasse	Komplett endophytisch
<b>N</b>	Nähe zum Sinus/ Sammelsystem	≥ 7 mm	> 4 – < 7 mm	≤ 4 mm
<b>A</b>	Lage: anterior/posterior	Keine Punkte, nur beschrieben mit (a) anterior, (p) posterior, (x) nicht zugeordnet		
<b>L</b>	Lage im Bezug zur Pollinie	Komplett oberhalb der oberen Pollinie oder komplett unterhalb der unteren Pollinie	Tumor kreuzt die Pollinien	> 50 % vom Tumor ist a) auf einer der Pollinien, b) kreuzt die axiale Mittellinie der Niere oder c) ist komplett zwischen den beiden Pollinien gelegen

*Tabelle 8: R.E.N.A.L.-Nephrometry-Score*

Die einzelnen Merkmale werden addiert. Wobei der minimalste Wert 4 und der maximalste Wert 12 sein kann (24).



*Abbildung 1: Tumorlokalisation (Merkmal L)*

*Die Pollinien sind als durchgezogene Linien und die axiale Mittellinie als gestrichelte Linie dargestellt. Die Schemata 1 bis 3 zeigen die unterschiedlichen Tumore mit Punkten 1 bis 3 (aus (24)).*

Mithilfe des RNS werden Tumore in verschiedene Gruppen zusammengefasst, was eine Punkte-Risiko-Einschätzung erlaubt. Tumore mit Score-Werten von 4 bis 6 Punkten fallen in die Gruppe der niedrig komplexen Läsionen und Tumore mit Werten von 7 bis 9 Punkten in die Gruppe der mäßig komplexen Läsionen. Die Gruppe der hoch komplexen Läsionen beinhaltet Tumore mit Score-Werten von 10 bis 12 Punkten (24). Eine Zusammenfassung zeigt Tabelle 9.

RNS-Wert	Gruppe
4 – 6	Niedrig komplexe Läsion
7 – 9	Mäßig komplexe Läsion
10 – 12	Hoch komplexe Läsion

*Tabelle 9: Gruppeneinteilung des RNS (24)*

### 1.6.2 PADUA Score

2009 wurde von Vincenzo Ficarra et al. (25) der PADUA Score (preoperative aspects and dimensions used for an anatomical score) entwickelt. Er ist ein weiteres anatomisches Klassifikationssystem um eine Aussage zu perioperativen Komplikationen bei offenen nierenerhaltenden Operationen zu machen. Der

PADUA Score kann in Hinblick auf die Entscheidung der Therapiewahl herangezogen werden und zieht 5 anatomische Aspekte sowie die maximale Tumorausbreitung in Betracht. Der PADUA Score ähnelt dem RNS, wobei sich aber verschiedene Aspekte unterscheiden. Die Lage der Sinuslinien und der Bezug zum Sammelsystem bzw. zum Nierensinus können mittels CT ermittelt werden. Die Niere wird in Oberpol, Unterpol und den mittleren Bereich unterteilt, wobei der Nierensinus als topographische Markierung für die Unterteilung dient. Im CT erscheint der Nierensinus als hypodenser Bereich im Vergleich zum Nierenparenchym. Im axialen Bild werden zwei Sinus-Linien von der ovalen Form des unteren bzw. oberen Teils der Niere zum Sinus gezogen. Durch diese beiden Linien kann die Niere in die drei Bezirke Oberpol, Unterpol und mittlerer Bereich unterteilt werden. Wohingegen beim RNS diese Beziehung abgemessen und in mm angegeben wird, klassifiziert Ficarra et al. (25) die Relation vom Tumor zum Nierensinus und Sammelsystem auf eine andere Art. Die zentrale Ausbreitung und der direkte Kontakt zum Nierenbecken, Sammelsystem und/oder Nierensinus werden als einzelne Faktoren angegeben. Die kleinste Anzahl an vergebenen Punkten ist 6 und die maximale Anzahl ist 14. Anhand der Punkte kann der Tumor in 3 Gruppen unterteilt werden und eine Aussage zum Komplikationsrisiko gemacht werden. Tumore mit 6 - 7 Punkten finden sich in der Gruppe der niedrig komplexen Läsionen, Tumore mit 8 - 9 Punkten in der Gruppe der moderat komplexen Läsionen und Tumore mit 10 oder mehr Punkten in der Gruppe der hoch komplexen Läsionen. Die verschiedenen Aspekte des PADUA Scores sind in der Abbildung 2 dargestellt (25).

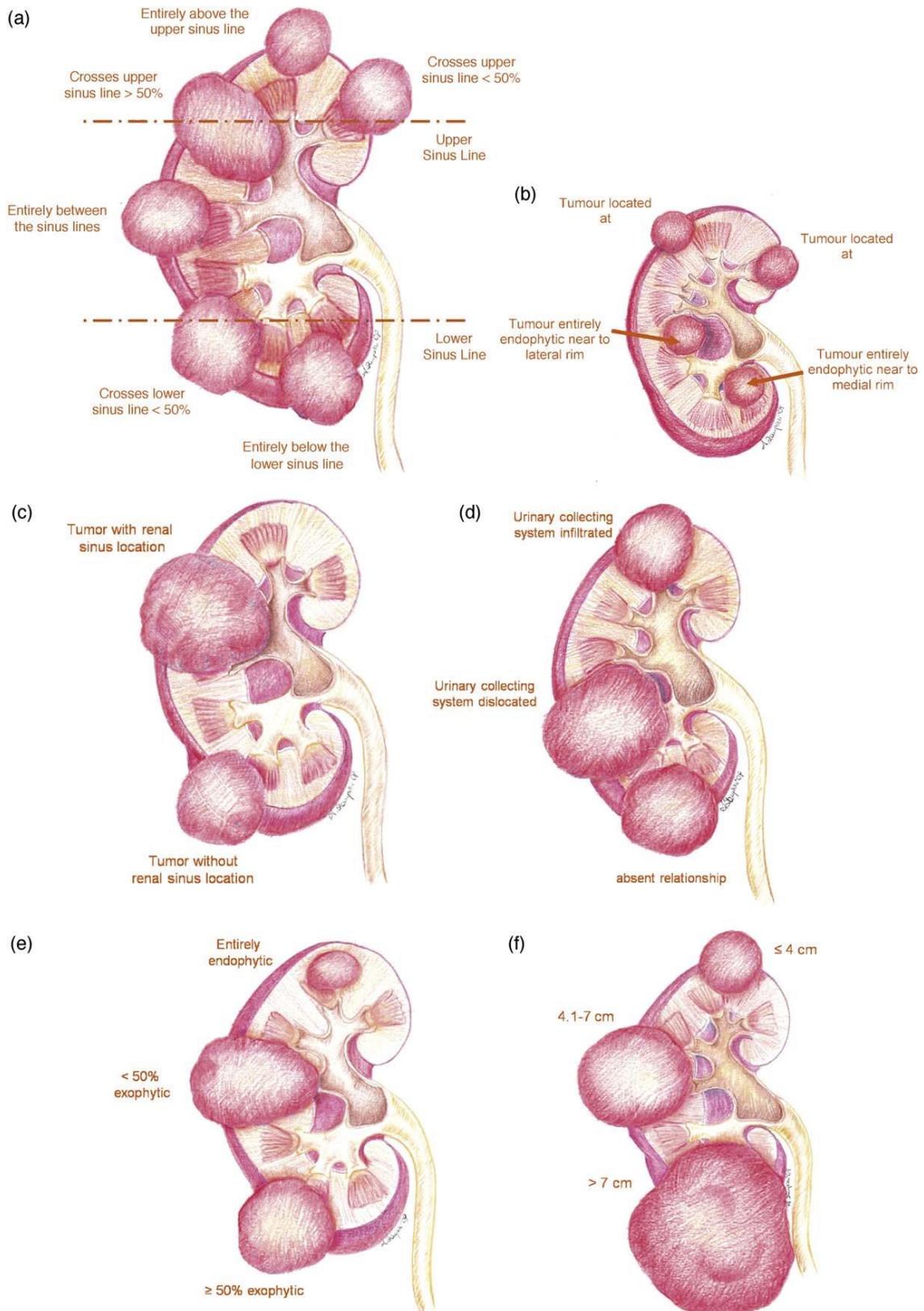


Abbildung 2: Die Aspekte des PADUA Scores

a) zeigt die Sinuslinien, b) die Nähe zum lateralen oder medialen Nierenrand, c) den Bezug zum Nierensinus, d) den Bezug zum Sammelssystem, e) die endophytische bzw. exophytische Lage und f) die Tumorgöße (aus (25))

### 1.6.3 C-Index Score

Ein weiteres Klassifikationssystem, das 2009 von Matthew Simmons et al. (26) entwickelt wurde, ist der Centrality-Index Score (C-Index Score). Durch ihn sollen NZK klinisch und radiologisch konkreter beschrieben werden, um die technische Schwierigkeit einer eventuell vorgenommenen partiellen Nephrektomie besser bewerten zu können. Der C-Index ist eine Methode zur Quantifizierung der Nähe des Tumors zum zentral gelegenen Nierensinus und unterscheidet sich beträchtlich vom RNS und vom PADUA Score. Nach einer CT mit Kontrastmittel kann der C-Index gut in der arteriellen Phase berechnet werden. Der Mittelpunkt der Niere wird als Referenzpunkt festgelegt. Um die Nähe des Tumors zum Nierenzentrum zu berechnen, kommt der Satz des Pythagoras zum Einsatz. Der Tumorradius und die Distanz zwischen dem zentralsten Punkt des Tumors und dem Mittelpunkt der Niere sind Faktoren des C-Index. Wird ein C-Index von  $< 1$  berechnet, infiltriert der Tumor mit einem Teil das Nierenzentrum. Berührt der Tumor mit seinem Rand die Nierenmitte, weist er einen C-Index von 1 auf. Die klinische Signifikanz von einem C-Index Wert von  $> 1$  ist nicht näher definiert. Auffällig im intra- und postoperativen Verlauf zeigten sich Patienten mit einem C-Index von  $< 2$ . Hier kam es verhältnismäßig häufig zu urologischen Komplikationen (26).

### 1.6.4 Vergleich der Klassifikationssysteme

Der RNS und der PADUA Score unterscheiden sich in diversen Punkten: Beim PADUA Score werden Tumore mit einer Tumorgöße von 7,0 cm mit zwei Punkten bewertet, wobei Tumore mit dieser Größe im RNS drei Punkte erhalten. Ein weiterer Unterschied liegt in der Lage der Sinuslinien im CT-Bild. Der dritte Unterschied bezieht sich auf die Relation des Tumors zum Nierensinus und Sammelssystem. Während beim RNS der Abstand in mm gemessen wird, beschreibt der PADUA Score mit zwei verschiedenen Merkmalen den Bezug des Tumors einerseits zum Sammelssystem und andererseits zum Nierensinus (25), (24).

Jason Bylund et al. (27) beschreibt eine signifikante Korrelation zwischen den drei Klassifikationssystemen, wobei zwischen dem PADUA Score und dem RNS die größte Korrelation (Korrelationskoeffizient: 0,79) gezeigt werden konnte. Obwohl der C-Index Score nur zwei Tumormerkmale beschreibt, ist die Korrelation zum PADUA Score (Korrelationskoeffizient: 0,52) und zum RNS (Korrelationskoeffizient: 0,62) beachtlich. Alle drei Klassifikationssysteme sind laut Jason Bylund

et al. (27) gleich nützlich, um die Tumorgroße und Lokalisation zu beschreiben und die chirurgische Komplexität einer partiellen Nephrektomie einzuordnen. Außerdem zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen den Scores und der Ischämie-Dauer, wobei der C-Index Score hier die höchste Korrelation aufwies. Die postoperative Nierenfunktion (gemessen mit der eGFR) steht ebenfalls im Zusammenhang mit den Klassifikationssystemen (27).

2011 untersuchte Alexander Kutikov et al. (28), ob man von den radiologischen Eigenschaften der Nierentumore eine Aussage zur Pathologie machen kann. Hierfür entwickelte er ein Nomogramm. Als wichtigster prädiktiver Faktor gilt die Tumorgroße (als maximaler Tumordurchmesser). Die Studie war die erste, die eine Beziehung der anatomischen Eigenschaften von Nierentumoren und ihrer zugehörigen Pathologie objektiviert. Mithilfe des RNS kann die präoperative Wahrscheinlichkeit eines malignen Nierentumors mit hochgradiger Pathologie quantifiziert werden (28). Wang et al. bestätigte die prädiktive Aussage des RNS in Bezug auf die hochgradige Pathologie von NZK (29).

Hinsichtlich Reproduzierbarkeit und Interobserver-Übereinstimmung der Radiologen bringt der RNS beachtliche Resultate. Vor allem beim Bestimmen der Tumorgroße und der Nähe des Tumors zum renalen Sammelsystem konnten gute Ergebnisse erzielt werden. Zudem ist das Klassifikationssystem für weniger erfahrene Radiologen leicht anwendbar (30).

Als Standard wurde bisher keines der drei Klassifikationssysteme festgelegt. Die Guidelines der European Association of Urology empfehlen jedoch präoperativ einen der Scores zu erheben (2).

## **1.7 Bildgebung**

Als Standarddiagnostik beim NZK wird eine 2- oder 3-Phasen Kontrastmittel-CT-Aufnahme des Abdomens erstellt. Die Guidelines der American College of Radiology empfehlen eine Schichtdicke von 5 mm oder weniger (31).

Obwohl das CT als primäres bildgebendes Verfahren gewertet wird, fällt die Darstellung von Tumoren, die kleiner als 1 cm sind, oft schwer. Ein weiterer Nachteil ist die Strahlenbelastung. Alternativ zum CT wird das MRT verwendet, das vor allem bei unklaren Befunden (sehr kleine Tumore, komplexe zystische Läsionen, etc.) zum Einsatz kommt. Außerdem kann mittels MRT eine Infiltration in das

perirenale Fettgewebe, die kraniale oder kaudale Ausdehnung eines venösen Thrombus und der Unterschied zwischen benignem und malignem Thrombus besser erkannt werden (32).

Di Vece et al. entwickelte einen Algorithmus zur Diagnostik von Nierentumoren und stellt die Sonographie an erste Stelle, um zwischen zystischen und soliden Läsionen zu unterscheiden (33).

Zudem hilft die Sonographie in der Diagnostik von Angiomyolipomen und ein rasches Tumorwachstum kann kostengünstig erfasst werden. Außerdem kann die Vaskularität der Läsionen untersucht werden. Aufgrund von Ungenauigkeit gegenüber CT- oder MRT-Aufnahmen und weil die Sonographie stark vom Untersucher abhängig ist, wird sie beim Staging den anderen beiden bildgebenden Verfahren untergeordnet (32).

## 1.8 Therapie

Bei Patienten mit operablem NZK ist die chirurgische Resektion die Therapie der Wahl. Hierfür wird eine radikale oder eine partielle Nephrektomie mit kurativem Therapieansatz vorgenommen. Bei inoperablen Tumoren oder dem Vorliegen von Fernmetastasen, wird jedoch eine systemische Behandlung empfohlen. Je nach Tumorstage werde verschiedene Therapieansätze unterschieden. Diese Ansätze sind in Abbildung 3 und Tabelle 10 dargestellt (8).

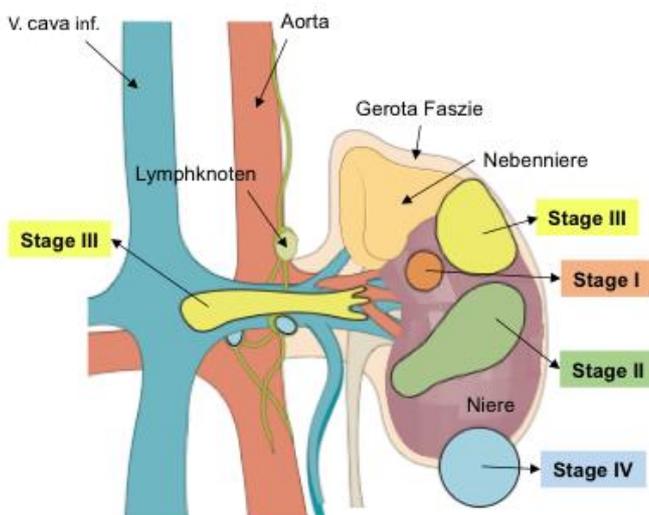


Abbildung 3: Nierenzellkarzinom-Stages I-IV (8)

Stage	Beschreibung	Therapieoptionen
<b>Stage I</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumor &lt; 7 cm</li> <li>• auf die Niere beschränkt</li> <li>• 5-JÜR: 95 %</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• partielle Nephrektomie</li> <li>• radikale Nephrektomie</li> <li>• wenn partiell und radikale Nephrektomie technisch nicht möglich: aktives Überwachen oder ablative Therapie bei ausgewählten Patienten mit kleinen Tumoren</li> </ul>
<b>Stage II</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumor &gt; 7 cm</li> <li>• auf die Niere begrenzt</li> <li>• 5-JÜR: 88%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• radikale Nephrektomie</li> <li>• partielle Nephrektomie bei ausgewählten Patienten, bei denen diese Methode möglich ist</li> </ul>
<b>Stage III</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumor infiltriert die Nierenvene oder die Nebenniere, ohne die Gerota-Faszie zu durchbrechen</li> <li>• oder regionärer Lymphknotenbefall</li> <li>• 5-JÜR: 59%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• radikale Nephrektomie mit Adrenalectomie, Tumorthrombus-Exzision und/oder Lymphadenektomie</li> <li>• systemische Therapie, wenn Tumor inoperabel oder schlechter Allgemeinzustand</li> </ul>
<b>Stage IV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumor wächst über die Gerota-Faszie hinaus</li> <li>• Fernmetastasen</li> <li>• 5-JÜR: 20%*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• systemische Therapie</li> <li>• elektive zytoreduktive Nephrektomie</li> </ul>

Tabelle 10: Nierenzellkarzinom-Stages und ihre Behandlung (vgl. (8) )

\*Vor der Entwicklung von neueren Target-Therapien (ab 2005), war die 5-JÜR von Stage IV-Tumoren < 10 %.

Die Einteilung in Stage I-IV basiert auf Tumorgöße, Lokalisation und Lymphknotenbefall und ist ausschlaggebend für die Therapie. Zum Beispiel wird Patienten in gutem Allgemeinzustand mit Stage I die partielle Nephrektomie empfohlen. Andere Optionen sind die radikale Nephrektomie, aktives Überwachen und die ablative Therapie bei älteren Patienten, die sich aufgrund von Komorbiditäten keiner Operation unterziehen können (8).

Ob eine Operation vollzogen werden kann und welche Art von Operation gewählt wird, ist also einerseits abhängig vom klinischen Grad der Krankheit (Stage I bis IV, siehe Abbildung 3) und andererseits vom Gesundheitszustand des Patienten. Normalerweise werden lokalisierte Tumore operiert, wobei aber auch eine radikale oder partielle Nephrektomie mit zytoreduktiver Absicht bei bereits metastasierten Tumoren vorgenommen werden kann (8).

Abbildung 4 zeigt die verschiedenen Faktoren, die bei der Entscheidungsfindung zur Art der Operation eine wichtige Rolle spielen (22).

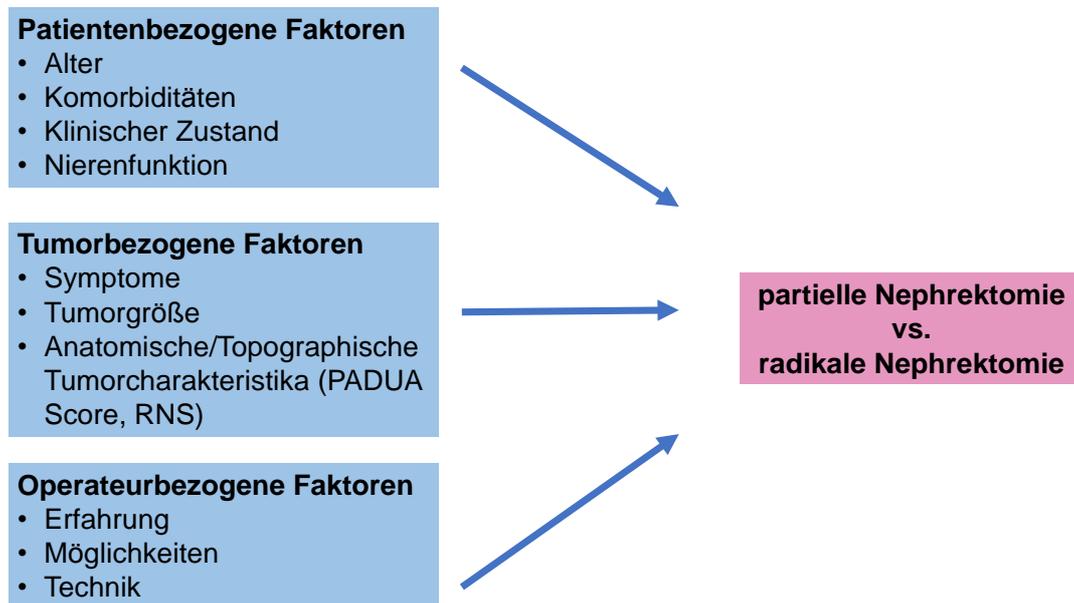


Abbildung 4: Faktoren zur Entscheidungsfindung der OP-Technik (22)

Die Rolle der Resektion des Primärtumors bei metastasiertem NZK ist noch nicht validiert, obwohl die internationalen Guidelines beschreiben, dass in vielen Tumorzentren eine Nephrektomie bei großem Primärtumor und leichter Metastasierung vorgenommen wird. Nach der Einführung von systemischen Target Therapien ist die Nephrektomierate bei metastasierten NZK rückläufig. Die systemische Therapie wird den meisten Patienten angeboten, obwohl sie möglicherweise von einer Nephrektomie profitieren könnten. Zukünftig werden Studien vom Effekt der Nephrektomie bei Patienten mit metastasiertem NZK berichten (34).

### 1.8.1 Partielle Nephrektomie

Das Ziel der partiellen Nephrektomie ist die komplette Entfernung des Primärtumors, wobei man so viel gesundes Nierenparenchym wie möglich belässt. Absolute Indikationen für die partielle Nephrektomie sind das Vorliegen einer Einzelniere (anatomisch oder funktionell), bilaterale NZK und bei Patienten mit von-Hippel-Lindau-Syndrom. Als relative Indikation werden Krankheiten mit Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Nierensteine, Hypertonus, Diabetes mellitus und Pyelonephritiden) und T1-Tumore mit einer gesunden kontralateralen Niere gesehen (8).

Die partielle Nephrektomie kann offen, laparoskopisch oder roboterassistiert vorgenommen werden. Die Expertenmeinung besagt, dass komplexere Läsionen anhand von offener oder roboterassistierter Methode operiert werden sollten. Kleine Tumore (< 4 cm), die anhand der anatomischen Klassifikationssysteme als niedrig oder mäßig komplex eingestuft werden, sollten vornehmlich laparoskopisch operiert werden (8).

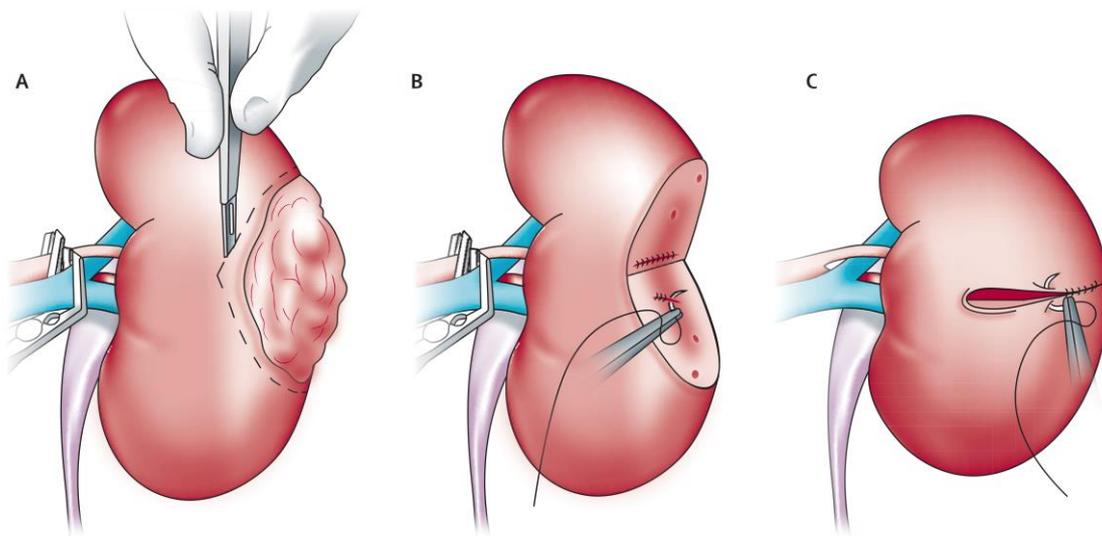
### **Vorgehen bei einer partiellen Nephrektomie: am Beispiel der offenen chirurgischen Methode**

Der Patient wird in Flankenlagerung positioniert und nach Desinfektion des Operationsgebietes und Abdecken mit sterilen Tüchern erfolgt die Inzision zur 12. Rippe hin. Der Hautschnitt ist ca. 11 cm lang. Nach Durchtrennen der Kutis, Subkutis und Muskulatur wird mit einer bipolaren Schere in das Retroperitoneum eingegangen und die Bauchwand unter Schonung des Peritoneums präpariert. Die Gerota-Faszie wird dargestellt und die Niere innerhalb der Faszie mobilisiert und der Ureter sorgsam präpariert. Die Nebenniere wird bei unauffälligen Verhältnissen in situ belassen und von der Niere abgelöst. Es erfolgt dann die Blutstillung kleinster Gefäße der Nebenniere und die Ureterolyse bis knapp oberhalb der Gefäßkreuzung, um eine postoperative Stenosierung zu verhindern. Daraufhin wird der Nierenstiel, die Arterie und die Vene mit Overhold und Präpariertupfern dargestellt und die Arterie und Vene angezügelt mittels Gefäßzügel.

Nachdem der Tumor dargestellt wurde, wird dieser mit einer monopolaren Stromquelle unter Wahrung des Sicherheitsabstandes umschnitten und wenn möglich in toto reseziert. Einzelne Gefäßstümpfe können bereits bei der Resektion mit Kreuzstichen vernäht werden. Bei starken Blutungen wird die Niere bei der Resektion ausgeklemmt und mit Eis umlegt. Das Hohlsystem wird mit Monocryl 4.0 genäht, falls es bei der Tumorentnahme verletzt wurde. Anschließend erfolgt die primäre Rekonstruktion der Niere mit Umstechung der parenchymatösen Gefäße mit Monocryl 4.0, Prolene 4.0 und rekonstruierender Maxonnaht 3.0 in fortlaufend doppelreihiger Rückstichtechnik. Nach Rücksprache mit den Pathologen und wenn der Tumorgrund tumorfrei ist (primäre R0-Resektion), wird auf Bluttrockenheit geprüft und eventuell erfolgt eine suffiziente Blutstillung. Falls im Harnleiter keine Koagel zu finden sind und der Urin klar ist, kann auf die DJ-Einlage verzichtet werden. Dann wird die Niere retroperitoneal orthotop positioniert und fixiert, um eine Nephroptose zu vermeiden. Anschließend erfolgt der Verschluss

der Gerota-Faszie, eventuell die Einlage einer Wunddrainage, Fasziennaht mit Maxonschlinge, Intrakutannaht und Hautverschluss.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die wesentlichen Operationsschritte das temporäre Ausklemmen der renalen Gefäße, die Tumorsektion mit Sicherheitsabstand, der Wiederverschluss des renalen Hohlsystems und der Nierenkapsel sind. Diese wichtigen Operationsschritte sind in Abbildung 5 (partielle Nephrektomie) dargestellt.



*Abbildung 5: Partielle Nephrektomie beim lokalisierten NZK (aus (35))*

*Es erfolgt die temporäre Okklusion der Gefäße (A), die Resektion des Tumors mit Sicherheitsabstand (B) und die Rekonstruktion der Niere (C). In dieser Abbildung konnten ca. 75% des gesunden Nierenparenchyms belassen werden (35).*

### **Besonderheit der partiellen Nephrektomie: Methode n. Staehler**

Nachdem der Tumor mittels offener Technik aufgesucht wurde, kommt es zum Anzügeln der Arterie und Vene mit einem Gefäßzügel und Sicherungsfaden (n. Staehler). Zunächst kann auf ein Ausklemmen verzichtet werden. Der Sicherungsfaden wird in die Schlaufe des Gefäßzügels gelegt. Bei Zug am Gefäßzügel kommt es zum Verschluss der Nierengefäße und bei Zug am Sicherungsfaden kommt es zur Öffnung der Nierengefäße. Kommt es während der Resektion zu Blutungen >200ml, wird die Gefäßschlinge angezogen und der Nierenstiel abgeklemmt. Das Ausklemmen wird durch Zug am Sicherungsfaden in der Gefäßschlinge beendet. Bereits bei der Resektion können einzelne Gefäßstümpfe mit Kreuzstichen vernäht werden. Das weitere Vorgehen gestaltet sich wie bei der herkömmlichen partiellen Nephrektomie.

### 1.8.2 Radikale Nephrektomie

Nach der klassischen radikalen Nephrektomie wird neben der Resektion der Niere, auch die Entfernung des perirenenalen Fettgewebes, der Nebenniere und der regionären Lymphknoten vorgenommen. Wenn der Tumor < 5 cm ist und am Unterpol liegt, kann die Nebenniere erhalten bleiben. Die Lymphadenektomie wird vor allem vorgenommen, wenn sich auffällige Lymphknoten im CT oder während der Operation zeigten (8).

Sind die Lymphknoten bei sorgfältig durchgeführtem präoperativem Staging unauffällig, ist das Auftreten von Lymphknotenmetastasen unwahrscheinlich und eine Lymphadenektomie würde keinen Überlebensvorteil bringen (36).

Eine radikale Nephrektomie kann entweder laparoskopisch oder offen vorgenommen werden und wird bei Patienten mit multiplen kleinen NZK oder bei Tumoren, die sich bis ins Gefäßsystem ausbreiten, in Betracht gezogen. Der Goldstandard bei Tumoren mit Befall des venösen Gefäßsystems ist die radikale Nephrektomie mit Exzision des Tumorzapfens aus der Nierenvene oder der V. cava. Bei Tumoren mit Stage I und II wird die radikale Nephrektomie traditionell als laparoskopisches Verfahren durchgeführt. Die offene radikale Nephrektomie wird bei komplexeren Tumoren verwendet. Als Alternative gibt es die roboterassistierte Methode, die erfahrene Chirurgen bei Tumoren mit Befall des venösen Gefäßsystems anwenden (8).

In Abbildung 6 wird eine radikale Nephrektomie und Thrombektomie der V.cava inf. bei lokal fortgeschrittenem NZK dargestellt.

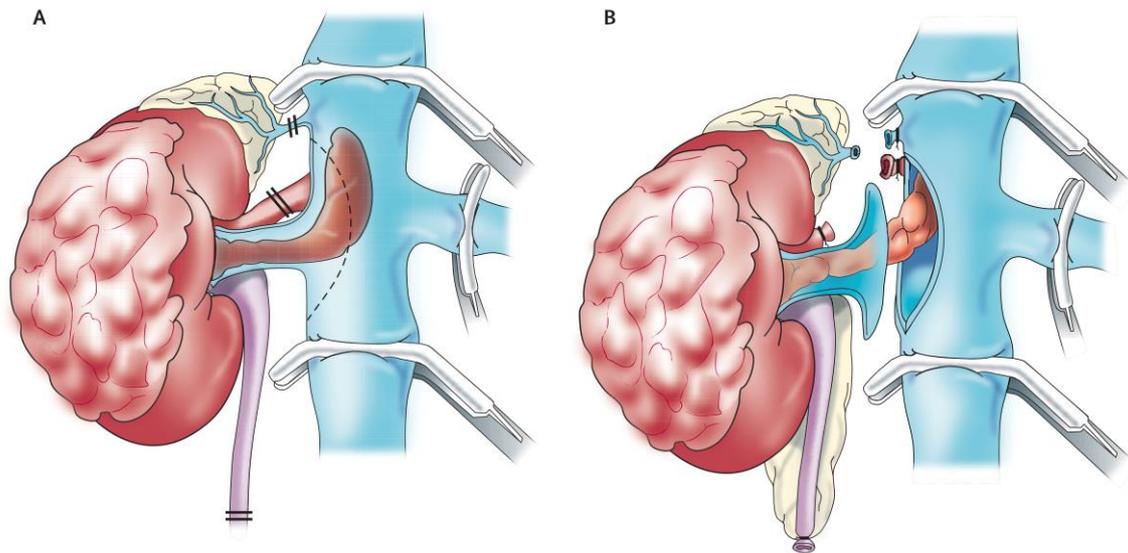


Abbildung 6: Radikale Nephrektomie und Thrombektomie der V.cava inf. bei lokal fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (aus (35))

A: Nach Mobilisierung der Niere und der Ligatur der Nierenarterie wird das regionale Gefäßsystem isoliert

B: Das Nierenvenenostium wird ausgeschnitten und der Einschnitt wird entlang der vorderen Wand der V.cava inf. verlängert. Anschließend wird der Tumorthrombus entfernt und eine Cavotomie mit Gefäßnähten vollzogen (35).

William Huang et al. zeigte 2006 (37), dass die Nierenfunktion nach radikaler Nephrektomie stark beeinträchtigt sein kann und für die Entstehung einer chronischen Niereninsuffizienz einen Risikofaktor darstellt. Deshalb wird seit 2006 die radikale Nephrektomie nicht mehr als Goldstandard für kleine Nierentumore, die kortikal wachsen, angesehen (37). Zusammenfassend ist festzuhalten, dass nach partieller Nephrektomie die Nierenfunktion (gemessen an der eGFR) weniger stark beeinträchtigt ist (38), (39).

### 1.8.3 Aktives Überwachen und ablative Therapie

Aktives Überwachen und ablative Therapien wie Kryotherapie oder Radiofrequenz-Ablation sind alternative Therapieansätze für ältere Patienten mit Komorbiditäten und limitierter Lebenserwartung. Sowohl von einer partiellen als auch von einer radikalen Nephrektomie ist aufgrund dieser Umstände abzusehen (8).

Ein Leitfaden für die aktive Überwachung existiert bis dato nicht. Die am häufigsten verwendete Vorgehensweise besteht aus einem Wechsel von Ultraschalluntersuchungen und CT- oder MRT-Aufnahmen alle 3 Monate im ersten Jahr, dann alle 6 Monate im zweiten Jahr und anschließend einmal jährlich. Eine Intervention sollte bei einem Wachstum von mehr als 0,4 - 0,5 cm pro Jahr oder einer Tumorgöße von > 3 – 4 cm erfolgen (40).

Daten der Delayed Intervention and Surveillance for Small Renal Masses (DISSRM) in den USA zeigten, dass in einer gut selektierten Patientenkohorte bei einer Follow-Up-Zeit von 5 Jahren, die aktive Überwachung mit später Intervention im Vergleich mit der primären Intervention im tumorspezifischen Überleben und Gesamtüberleben nicht nachteilig war. Im Durchschnitt sind Patienten, die aktiv überwacht werden, älter, haben mehr Komorbiditäten und kleinere Tumore (41).

Ablative Therapien wurden als Alternative zur laparoskopischen partiellen Nephrektomie entwickelt. Das Ziel der ablativen Therapie ist die komplette Zerstörung von lebensfähigem Tumorgewebe ohne dabei Resttumorgewebe zu belassen. Kryotherapie und Radiofrequenz-Ablation werden unter CT- oder Sonographiekontrolle laparoskopisch oder perkutan ohne hiläres Clamping durchgeführt. Metaanalysen zeigten einen vergleichbaren Effekt (89 % und 90 %) der Kryotherapie und Radiofrequenz-Ablation. Die Komplikationsraten der beiden Ablationsformen sind ebenfalls ähnlich (42).

Die Kryotherapie erfolgt in Vollnarkose (laparoskopische oder perkutane Technik) oder in Lokalanästhesie mit Sedierung (perkutane Technik). Biopsien können dabei entnommen werden. Eine Sonde wird unter Bildkontrolle in den lokalisierten Tumor eingeführt und Kühlmittel werden appliziert, bis sich um die Sondenspitze ein Eisball bildet, der das umliegende Tumorgewebe zerstört. Jedem Gefrierzyklus folgt ein Wärmezyklus, wodurch das Entnehmen der Sonde ermöglicht wird. In der Regel werden zwei Gefrierzyklen durchgeführt mit dem Ziel, den Eisball ca. 1 cm über die Tumorränder hinaus zu vergrößern und den Tumor abzutragen (43).

Die Radiofrequenz-Ablation wird entweder in Vollnarkose oder Lokalanästhesie mit Sedierung durchgeführt. Unter Bildkontrolle werden eine oder mehrere Sonden perkutan in den Tumor eingeführt und über Elektroden wird die Hochfrequenzenergie zugeführt. Dadurch wird das Tumorgewebe koaguliert und bei Temperaturen  $> 60\text{ °C}$  zerstört (44).

Studien zeigten eine höhere Lokalrezidivrate bei diesen ablativen Therapien im Vergleich mit der partiellen Nephrektomie (45).

### 1.8.4 Systemische Therapie

In den vergangenen 10 Jahren wurden mehrere Target Therapien und die Immuntherapie für die Therapie des metastasierten NZK entwickelt. Vor 2005 wurden zwei Medikamente in der Therapie des metastasierten NZK verwendet: Interferon- $\alpha$  und hochdosiertes Interleukin-2. Das Überleben konnte von 2005 bis 2014 durch die Zulassung von sieben Therapieregimes verbessert werden. Seitdem wurden drei weitere Medikamente entwickelt, wobei zukünftig noch weitere erprobt werden. Diese therapeutische Evolution ist in Abbildung 7 dargestellt. Das ultimative Ziel ist es, dass mehr als 80 % der Patienten mit metastasiertem NZK ein langfristiges Überleben erreichen (8).

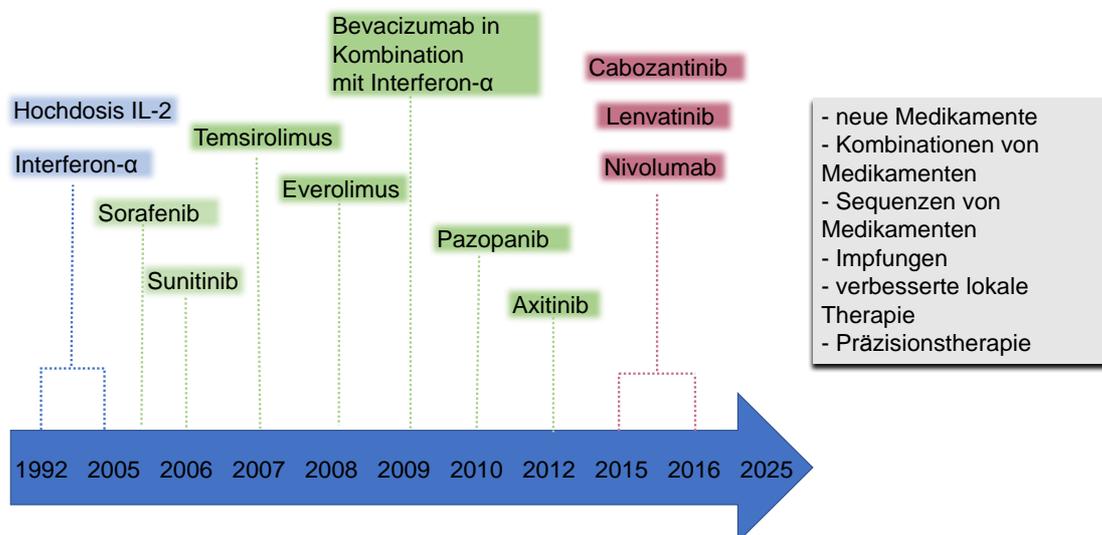


Abbildung 7: Therapeutische Evolution der systemischen Therapie beim metastasierten NZK (8)

Vor 2005 wurden unspezifische Immuntherapeutika (blau hinterlegt) verwendet, anschließend kam es zur Entwicklung der Target Therapie (grün hinterlegt) und ab 2015 erfolgte der Einsatz von Checkpointinhibitoren (rosa hinterlegt). In Zukunft soll durch neue Medikamente, Kombinationen/Sequenzen von Medikamenten, Impfungen, verbesserte lokale Therapie und Präzisionstherapie ein besserer Outcome erreicht werden.

### Target Therapie

Angesichts der stark vaskulären Eigenschaften des NZK ist es nicht überraschend, dass mehrere Therapien entwickelt wurden, die hier ansetzen. Tyrosinkinase-Inhibitoren, die in der VEGF-Signalkaskade einsetzen, werden als First-Line und Second-Line Therapien in den USA und in Europa beim metastasierten

NZK verwendet. Zu diesen Therapien zählen Sorafenib, Sunitinib, Pazopanib, Axitinib, Lenvatinib und Cabozantinib. Die meisten publizierten Studien haben klarzellige NZK untersucht, weshalb es bisher für nicht-klarzellige NZK keine evidenzbasierten Empfehlungen in den Guidelines gibt (2). Tabelle 11 stellt überblicksartig die First- und Second-Line Therapie beim metastasierten NZK dar.

2007 wurde der Meilenstein mit der Phase III Studie von Sunitinib versus Interferon- $\alpha$  gelegt, in der Motzer et al. eine bessere Ansprechrate, längeres progressionsfreies Intervall und bessere Lebensqualität bei Patienten mit metastasiertem NZK zeigte (46). Diese Studie etablierte Sunitinib als Standardtherapie und als Vergleichsmedikament für alle nachfolgenden Phase III Studien von neuen Medikamenten (8).

In der Target Therapie kommen Monotherapien zum Einsatz, außer der Kombination von Lenvatinib mit Everolimus (mTOR-Inhibitor) und Bevacizumab (monoklonaler VEGF-Antikörper) mit Interferon- $\alpha$  (8).

	First Line	Second Line
<b>klarzelliges NZK</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sunitinib</li> <li>• Pazopanib</li> <li>• Bevacizumab + IFN-<math>\alpha</math></li> </ul>	<u>basierend auf dem Gesamtüberleben:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nivolumab</li> </ul> <u>basierend auf dem progressionsfreien Überleben:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cabozantinib</li> <li>• Axitinib</li> <li>• Sorafenib</li> <li>• Everolimus</li> </ul>

*Tabelle 11: First- und Second-Line Therapie beim metastasierten NZK (2)  
Im Großen und Ganzen sind Sunitinib, Pazopanib und die Kombination von Bevacizumab und Interferon- $\alpha$  als First-Line Optionen zugelassen, während Nivolumab, Axitinib, Cabozantinib etc. als Second-Line Optionen gelten (2).*

Derzeit sind keine klinisch verwendbaren Marker verfügbar, um Patienten für bestimmte Therapien einzuteilen. Die durchschnittliche Therapie dauert 8 bis 9 Monate (First-Line) und 5 bis 6 Monate (Second-Line) und wird kontinuierlich bis zum Tumorprogress bei ausbleibender Toxizität verabreicht (8).

### **Immuntherapie**

Vor der Einführung von Sunitinib waren die Zytokine Interferon- $\alpha$  und hochdosiertes Interleukin-2, die antitumoral aktiv sind, Mittel der Wahl in der Therapie vom metastasierten NZK. Beide Medikamente zeigten jedoch bei relativ wenigen

Patienten eine gute Wirkung und fielen durch ihre hohe Toxizität (insbesondere hochdosiertes Interleukin-2) auf. Aktuell untersuchen viele Studien die Kombination aus einer Anti-VEGF-Therapie mit der neuen Generation von Immuntherapeutika. In diese fallen Antikörper gegen PDL-1 (programmed cell death protein ligand 1) wie Avelumab und Atezolizumab oder Antikörper gegen PD-1 (programmed cell death protein 1) wie Nivolumab und Pembrolizumab (8).

## 1.9 Prognosescores

Mittels Prognosescores kann nicht nur eine Aussage zum klinischen Outcome gemacht werden, sondern sie können die Therapieplanung erleichtern, die Eignung zur Teilnahme an klinischen Studien prüfen und dessen Ergebnisse interpretieren. Zudem kann mithilfe von Prognosescore auf Patientenfragen eingegangen werden. Es ist also von großer Bedeutung einen Score zu entwickeln, der die Überlebenswahrscheinlichkeit jedes individuellen Patienten berechnet.

Neue klinisch relevante Klassifikationssysteme müssen diverse Kriterien erfüllen: (47)

- Basierend auf statistisch signifikanten Risikofaktoren
- zugänglich für Qualitätskontrollen
- einen Wert haben, der bisher nicht durch bereits verfügbare Prognosescores verfügbar war
- validiert durch Bestätigungsstudien
- Verfügbarkeit
- Reproduzierbarkeit

Es können verschiedene Kriterien, die eine prognostische Aussage beim NZK machen, herangezogen werden. Neben anatomischen (TNM, Tumorgröße, etc.) und histopathologischen (Histologie, Fuhrman-Grad, sarkomatoide Komponente, etc.) müssen auch klinische (Alter, ECOG-Index, Karnofsky-Performance-Status, Allgemeinzustand, Nephrektomie-Status, Symptome durch das NZK, etc.) und biochemische (Albumin, LDH, Hämoglobin, Serumcalcium, Kreatinin, alkalische Phosphatase, Thrombozyten, neutrophile Granulozyten, etc.) Merkmale der Patienten beachtet werden (48), (49).

Prognosescores, die von den EAU Leitlinien beim lokalisierten NZK empfohlen werden, sind der UISS- und SSIGN-Score sowie das Karakiewicz Nomogramm.

Beim metastasierten NZK gibt der MSKCC–Score eine relevante prognostische Wertung ab (2).

### **1.9.1 TNM**

In den meisten Prognosescores ist die TNM-Klassifikation beinhaltet und stellt einen wichtigen Risikofaktor dar.

Tsui et al. konnte den Zusammenhang der TNM- Klassifikation (von 1997) und dem tumorspezifischen Überleben bestätigen (50). Ebenso zeigte Novara et al. diesen prognostischen Nutzen der TNM-Klassifikation (von 2009) (51).

### **1.9.2 UISS**

Die Idee hinter dem UISS-Score (University of California Los Angeles integrated staging system) ist anatomische, histopathologische und klinische Merkmale zu vereinen und dadurch eine verwertbare Prognose abzugeben. Der UISS-Score beinhaltet neben dem TNM-Stadium und dem ECOG-Index auch das Fuhrman Grading (2), (47).

Auch Patard et al. (52) bestätigt in einer internationalen multizentrischen Studie die allgemeine Anwendbarkeit des UISS-Scores. Der UISS-Score kann für lokalisierte und metastasierte NZK angewendet werden, wobei er bei metastasierten Patienten aufgrund von unterschiedlichen Therapiemöglichkeiten und dem heterogenen Patientenkollektiv ungenau sein kann. Bei lokalisierten NZK macht der UISS-Score eine gute Aussage zur Prognose (52).

In den EAU-Guidelines wird die Anwendung es UISS-Scores für lokalisierte NZK empfohlen (2).

### **1.9.3 SSIGN**

Der SSIGN-Score (Stage Size Grade Necrosis-Score) wurde entwickelt für klarzellige NZK nach radikaler Nephrektomie. Der Score beinhaltet anatomische und histopathologische Merkmale. Tumorgöße, TNM-Stadium (von 1997), Fuhrman-Grad und das Vorhandensein einer Tumornekrose werden beim SSIGN-Score untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Tumoren  $\geq 5$  cm, vorhandener Tumornekrose, Fuhrman-Grad 4 und pT3,N1/2,M1 das schlechteste tumorspezifische Überleben haben (53).

#### **1.9.4 Karakiewicz-Nomogramm**

Karakiewicz et al. zeigte in einem Nomogramm auf, dass Alter, TumorgroÙe, Symptome, Tumorstadium (pT-Stadium) und Metastasenstadium (pM-Stadium) Einfluss auf das Überleben von Patienten haben (54).

#### **1.9.5 MSKCC**

Motzer et al. (55) erstellte den MSKCC-Prognosescore (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) für Patienten mit metastasiertem NZK. Hierbei werden 5 Risikofaktoren beachtet. Patienten mit einem Karnofsky-Performance-Status < 80%, einer erhöhten LDH, einem erniedrigtem Hämoglobin-Wert, einem erhöhten korrigierten Serumcalcium (>10 mg/dl) und einer Zeitspanne von > 1 Jahr zwischen Erstdiagnose und Interferon-Therapie zeigten eine schlechte Prognose (55), (2).

#### **1.9.6 Leibovich-Score**

Der Leibovich-Score untersucht die Wahrscheinlichkeit, mit welcher Patienten mit lokalisierten klarzelligen NZK (pM0) nach radikaler Nephrektomie Metastasen entwickeln. Multivariate Analysen zeigten einen Zusammenhang von Tumorprogression (Metastasierung) und dem Tumorstadium (pT3/pT4), regionären Lymphknotenstatus (N1/N2), TumorgroÙe ( $\geq 10$  cm), Fuhrman-Grad (Grad 3,4) und der Tumornekrose (Vorhandensein) (56).

## 2 Ziel der Arbeit

Bei dieser wissenschaftlichen Arbeit sollen Patienten mit Nierentumoren untersucht werden, die im Zeitraum von 2006 bis 2014 an der urologischen Klinik der LMU München in Großhadern operiert wurden.

Das Hauptaugenmerk liegt auf der Überlebenszeitanalyse von Patienten nach Nephrektomie.

Zunächst soll durch die retrospektive Analyse der Daten geprüft werden, ob die partielle Nephrektomie n. Staehler der herkömmlichen partiellen Nephrektomie überlegen ist. Diesbezüglich werden Merkmale wie OP-Dauer, Blutverlust, Klemmzeit, Tumorgroße, Komplikationsrate und ein möglicher postoperativer Anstieg der Kreatinin-Werte, der für eine verschlechterte Nierenfunktion spricht, untersucht.

Zuerst wird das Überleben von Patienten nach radikaler und partieller Nephrektomie untersucht und verglichen. Anschließend wird geprüft, ob die Operationsmethode n. Staehler einen Überlebensvorteil aufweist, im Vergleich zu Patienten, die nach der herkömmlichen Methode operiert werden.

Das Überleben soll ebenfalls hinsichtlich Geschlecht, maligner Histologie, TNM-Klassifikation und dem Grading untersucht werden.

Um die Wahl der Operationsmethode zu erleichtern und den Tumor anatomisch besser zu beschreiben, kommen verschiedene anatomische Klassifikationssysteme zum Einsatz. Ein Beispiel dieser Klassifikationssysteme ist der RNS. Bisher wurde der RNS nur in Zusammenhang mit den Komplikationen gebracht. In dieser Arbeit soll vor allem untersucht werden, ob der präoperativ erhobene RNS einen Einfluss auf das Überleben der Patienten hat.

Des Weiteren soll die Hypothese geprüft werden, ob ein hoher Wert des RNS mit einem kürzeren Überleben und ein niedriger Score-Wert mit einem längeren Überleben einhergeht.

Mittels der COX-Regressionsanalyse sollen Risikofaktoren für ein frühes Versterben bei Patienten, die mittels der Operationsmethode n. Staehler operiert wurden, erfasst werden.

Der Outcome soll mittels tumorspezifischem Überleben und tumorunspezifischem Gesamtüberleben (Overall-Survival, OS) und der Überlebenszeit bis zur Tumorprogression (time to progression, TTP) beschrieben werden.

## **3 Material und Methode**

### **3.1 Datenerhebung**

Zur Erhebung der medizinischen Basisdaten erfolgte eine retrospektive Einsicht in die Patientenakte des Archivs des Universitätsklinikums Großhadern der LMU München aller operierter Patienten mit NZK im Untersuchungszeitraum.

Relevante Daten wurden aus Arztbriefen, Unterlagen der Poliklinik (Ambulanzakten), Entlassungsbriefen, präoperativen CT-Bildern und durch telefonische Nachfragen bei Patienten, Angehörigen und Hausärzten ermittelt.

Operationsbezogene Daten wurden den chirurgischen Operationsberichten entnommen. Zur Datenerhebung der tumorspezifischen Informationen kamen histopathologische Befunde zum Einsatz. Die verwendeten Laborwerte stammen aus dem klinikinternen KAS-System.

Nephrektomierte und partiell nephrektomierte Patienten wurden telefonisch rekrutiert und zum aktuellen Gesundheitszustand, zur Nachsorge und zur systemischen oder lokalen Tumorprogression mit Hilfe eines Fragebogens (im Anhang zu finden) befragt. Informationen zu verstorbenen Patienten wie Todesdaten, Todesursachen, Daten und Lokalisation von Metastasen, Zweitumoren und Rezidiven wurden über Hausärzte, niedergelassene Urologen und Angehörige erhoben.

### **3.2 Statistische Analyse**

Die Daten wurden mittels Microsoft Excel für Mac Version 15.41. erfasst und ausgewertet. Für die statistische Auswertung wurde das Softwareprogramm IBM SPSS Statistic Version 25.0. verwendet.

Für die deskriptive Statistik, die das Patientenkollektiv und die Operationsmethoden beschreibt, kamen Mittelwertberechnungen, Häufigkeitsangaben und Kreuzungstabellen zur Anwendung.

Bei kategorialen Merkmalen kam der Chi-Quadrat-Test sowie der exakte Fisher-Test zum Einsatz. Normalverteilte Daten wurden durch den Student-T-Test auf Zusammenhänge untersucht. Nicht parametrische Tests (z.B. Mann-Whitney-U-Test) wurden für nicht normalverteilte Daten herangezogen.

Die Überlebenszeitanalyse erfolgte mittels Kaplan-Meier-Methode und dem Log-Rank-Test, auch Mantel-Cox-Test genannt. Die Überlebenstabellen wurden interpretiert und Mittelwerte der Überlebenszeiten berechnet. Da beim Großteil der Untersuchungen mehr als 50% der Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung lebte, konnte keine mediane Überlebenszeit errechnet werden. Stattdessen werden die Mittelwerte des Überlebens angegeben.

Das tumorspezifische Überleben und die Zeit bis zur Progression wurde ermittelt und auf signifikante Unterschiede hin untersucht. Patienten mit unklarer Todesursache und Patienten, die tumorunspezifisch verstorben sind, konnten als zensiert in diese Überlebenszeitanalyse miteinberechnet werden. Das Signifikanzniveau wurde bei 5% ( $p < 0,05$ ) angesetzt.

### **3.3 Erhobene Daten**

#### Medizinische Basisdaten

- Patienten-ID
- Geburtsdaten
- Geschlecht
- Vorhandensein einer Einzelniere
- ECOG-Index zur Einschätzung der Lebensqualität

#### Operationsbezogene Daten

- OP-Datum
- Dauer (Beginn und Ende der Operation)
- Operateur und OP-Assistenz
- Zugangsweg (transabdominal oder lumbal)
- Art der Nephrektomie (partiell oder radikal)
- Methode
- Assistenz
- Blutverlust
- Klemmzeit
- Komplikationen
- Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine
- Adrenalektomie
- Lymphadenektomie

- Lage des Tumors
- exophytisches Wachstum

#### Tumorbedingte Daten

- Lage des Tumors (rechts, links, beidseits, multilokulär)
- Tumorgroße
- Vorhandensein eines Cavazapfens
- Histologie
- TNM-Klassifikation
- Grading
- Resektionsstatus

### **3.4 Patientenkollektiv und Einschlusskriterien**

Das Patientenkollektiv besteht aus 762 Patienten, die im Zeitraum von 2006 bis 2014 in der urologischen Klinik der LMU in Großhadern in kurativer Absicht operiert wurden. Die Operationsindikation war bei allen Patienten eine mittels bildgebender Verfahren gesicherte Raumforderung der Niere. Insgesamt wurden 794 Operationen untersucht, da 32 Patienten aufgrund eines Rezidivs oder Zweittumors erneut operiert wurden.

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren 14,3% (n=109 Patienten) verstorben und 66,1% (n=504 Patienten) der kontaktierten Fälle lebte. Bei den restlichen Patienten (n=149 Patienten) konnte keine Information zum Überleben erhoben werden. Diese Patientengruppe wurde als zensiert in die Analyse miteingeschlossen.

Der Großteil (n=475 Patienten) war männlich (62,3%) und der häufigste Tumor konnte histologisch dem klarzelligen Typ zugeordnet werden.

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Deskriptive Statistik**

#### **4.1.1 Patientencharakteristika**

Die folgenden medizinischen Basisdaten beziehen sich nicht auf die durchgeführten Operationen, sondern auf das Patientenkollektiv (n=762 Patienten).

Von den 762 Patienten waren 62,3% (n=475 Patienten) männlich und 37,7% (n=287 Patienten) weiblich.

Der Mittelwert des Alters am Tag der Operation beträgt 62,7 Jahre mit einer Standardabweichung von 13,5 Jahren. Der Median wird auf 64,1 Jahre berechnet. Der jüngste Patient war 11,2 Jahre alt und der älteste Patient 95,2 Jahre. Der jüngste Patient mit einer malignen Raumforderung war 16,6 Jahre alt.

2,0% (n=15 Patienten) wiesen zum Zeitpunkt der ersten Operation eine Einzelniere auf.

92,3% (n=700 Patienten) hatten einen ECOG-Status von 0. Weitere 7,1% (n=54 Patienten) hatten einen ECOG-Status von 1. 0,4% (n=3 Patienten) hatten einen ECOG-Status von 2 und 0,1% (n=1 Patient) hatte einen ECOG-Status von 3. Von 4 Patienten fehlt die Angabe zum präoperativen ECOG-Status.

Der Mittelwert der präoperativen Kreatinin-Werte berechnet sich auf 1,14 mg/dl mit einer Standardabweichung von 0,44 mg/dl. Der höchste Kreatinin-Wert vor der Operation betrug 5,60 mg/dl, der niedrigste 0,40 mg/dl. Der Median wurde auf 1,0 mg/dl berechnet.

Vor der Entlassung der Patienten wurde erneut ein Kreatinin-Wert bestimmt. Der Mittelwert war 1,34 mg/dl und die Standardabweichung ergab 0,83 mg/dl. Der höchste Kreatinin-Wert war 12,7 mg/dl und der niedrigste 0,40 mg/dl. Der Median beträgt 1,20 mg/dl.

#### **4.1.2 Operationsbezogene Daten**

794 Operationen wurden untersucht. Davon handelt es sich bei 21,2% (n=168 Operationen) um eine radikale Nephrektomie und bei 78,8% (n=626 Operationen) um eine partielle Nephrektomie.

87,1% (n=545 Operationen) der partiellen Nephrektomien wurden nach der OP-Methode n. Staehler operiert und 12,9% (n=81 Operationen) nach der herkömmlichen Methode. Die Operationsmethode n. Staehler wurde bei 397 partiellen Nephrektomien von Prof. Dr. Staehler selbst durchgeführt. In den anderen Fällen operierte Prof. Dr. Staehler nicht selbst, die Operation erfolgte jedoch unter seiner Aufsicht.

Der Mittelwert der OP-Dauer von allen Operationen (partielle und radikale Nephrektomien) beträgt 2:03 Stunden mit einer Standardabweichung von 1:03 Stunden. Der Median berechnet sich auf 1:50 Stunden. Die längste OP dauerte 9:35 Stunden und die kürzeste 0:20 Stunden.

Bei 69,5% (n=552 Operationen) wurde der Zugangsweg über die Flanke (lumbal) gewählt. 30,4% (n=241 Operationen) fanden über den transabdominalen Zugang statt und bei 0,1% (n=1 Operation) erfolgte ein Oberbauchquerschnitt.

Bei 1,1% (n=9 Operationen) kam eine Herz-Lungen-Maschine zum Einsatz, wobei in 6 dieser Fälle ein Tumor mit Cava-Zapfen vorlag. Insgesamt wurden 4,3% (n=34 Tumore) mit einem Cava-Zapfen operiert.

Bei 10,2% (n=81 Operationen) wurde eine Lymphadenektomie durchgeführt. Eine Adrenalektomie fand in 7,4% (n=59 Operationen) statt.

Der Mittelwert des Blutverlustes berechnet sich auf 136,9 ml mit einer Standardabweichung von 258,5 ml. Maximal wurden 3800 ml Blut verloren und der minimale Blutverlust wurde mit 0 ml angegeben. Der Median beträgt 50,0 ml.

Der Mittelwert der Klemmzeit ist 10,2 min mit einer Standardabweichung von 9,7 min. Die längste Klemmzeit dauerte 43 min und die kürzeste 0 min. Der Median der Klemmzeit berechnet sich auf 10 min.

	<b>Blutverlust (ml)</b>	<b>Klemmzeit (min)</b>
<b>n</b>	794	782
<b>Mittelwert</b>	136,9	10,2
<b>Median</b>	50,0	10
<b>Standardabweichung</b>	258,5	9,7
<b>Minimum</b>	0	0
<b>Maximum</b>	3800	43

*Tabelle 12: Blutverlust und Klemmzeit*

## Komplikationen

Bei 5,2% (n=41 Operationen) traten Komplikationen auf. Bei den anderen 94,8% (n=753 Operationen) verlief die Operation komplikationslos. In der Abbildung 8 werden die verschiedenen Komplikationsarten und die absolute Anzahl der Komplikationen dargestellt. Bei der häufigsten Komplikation (31,7%) handelt es sich um eine stärkere Nachblutung, die in 13 Fällen auftrat. Die zweithäufigste Komplikation (22%) war eine starke perioperative Blutung, die in 9 Fällen aufgezeichnet wurde. Bei den anästhesiologischen Problemen handelte es sich um Kammerflimmern, Blutdruckentgleisungen oder andere Kreislaufinstabilitäten. Andere Komplikationen wie sekundäre Milzruptur, Pankreasverletzung, Infektionen etc. traten seltener auf.

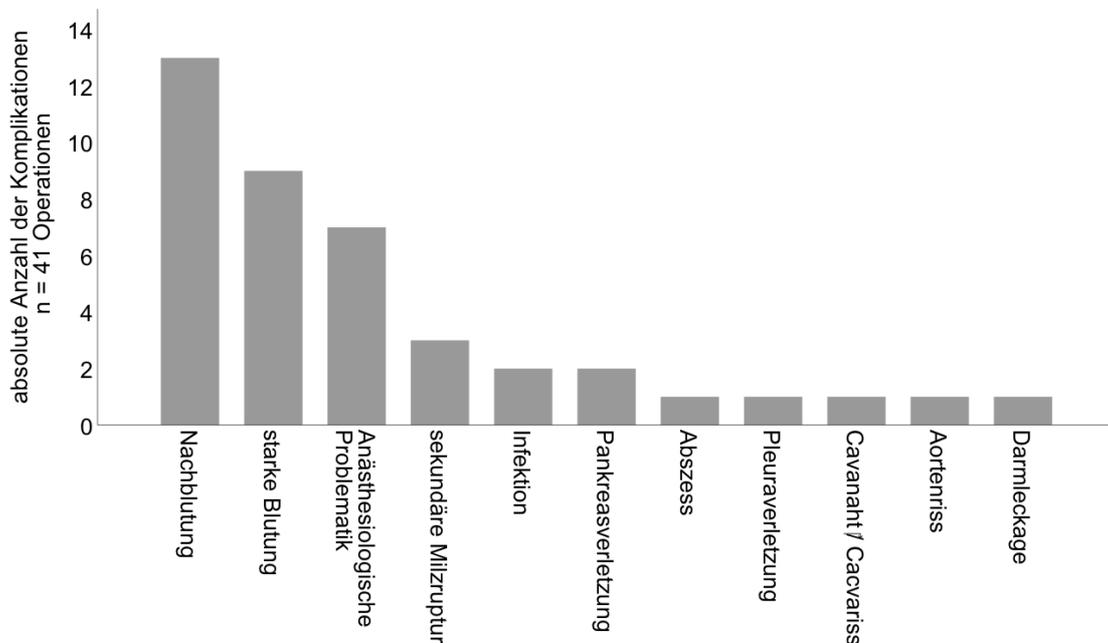


Abbildung 8: Komplikationsarten und ihre Häufigkeiten

34,2% der Komplikationen (n=14) werden Grad I der Clavien-Dindo-Klassifikation zugeordnet und 43,2% (n=18) dem Grad II. Insgesamt fallen 17 % (n=7) in Grad III und 4,9 % (n=2) in Grad IV der Klassifikation. Grad V (Tod des Patienten) trat in keiner der Operationen auf. Die Häufigkeitsverteilung ist in Tabelle 13 dargestellt.

Clavien-Dindo-Klassifikation	n	Prozent
Grad I	14	34,2%
Grad II	18	43,9%
Grad IIIa	1	2,4%
Grad IIIb	6	14,6%
Grad IV	2	4,9%
Grad V	0	0

Tabelle 13: Komplikationen nach der Clavien-Dindo-Klassifikation (57)

#### 4.1.3 Tumorbezogene Daten

##### Histologie

Der häufigste operierte Nierentumor war das klarzellige NZK. Insgesamt konnten 60,7% (n=482 Tumore) der histologisch gesicherten klarzelligen Art zugeordnet werden. Wie die Tabelle 14 zeigt, lag bei 13,7% (n=109 Tumore) ein papilläres NZK vor. Histopathologisch erfolgte bei 44 Tumoren eine weitere Einteilung in den Typ 1 und Typ 2. Von den insgesamt 109 Tumoren konnten 24 dem Typ 1 und 20 dem Typ 2 zugeordnet werden. Bei 5,4% (n=43 Tumore) handelt es sich um ein chromophobes NZK. Die häufigsten benignen Tumore waren das Onkozytom und das Angiomyolipom, welche gemeinsam einen Anteil von 14,6 % ausmachten. 5,5% (n=44 Tumore) wurden einer anderen malignen oder benignen histologischen Tumorklassifikation zugeordnet.

Histologie	n	Prozent
Klarzelliges NZK	482	60,7 %
Papilläres NZK	109	13,7 %
Chromophobes NZK	43	5,4 %
Onkozytom	64	8,1 %
Angiomyolipom	52	6,6 %
Andere Nierentumore (benigne und maligne)	44	5,5 %

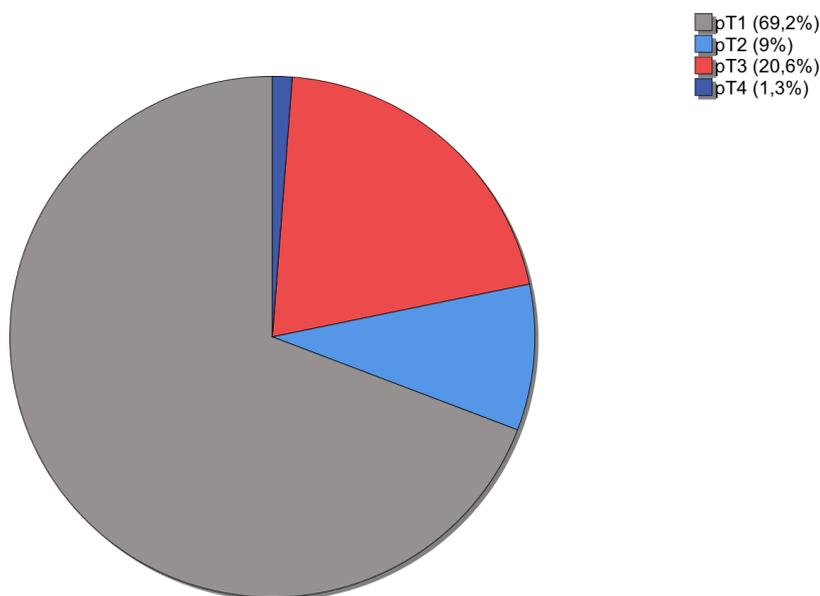
Tabelle 14: Histologie des Gesamtkollektivs

##### TNM-Klassifikation

Es wurden lediglich maligne Nierentumore in die folgende Datenanalyse miteingeschlossen.

## T-Stadium

Insgesamt konnten 662 gültige pT-Stadien gemäß der TNM-Klassifikation der WHO für maligne Nierentumore ermittelt werden. Davon wurden 41,8% (n=227 Tumore) dem pT1a-Stadium und 27,3% (n=181 Tumore) dem pT1b-Stadium zugeordnet. 5,4% (n=36 Tumore) fallen in das pT2a-Stadium und 3,6% (n=24 Tumore) in das pT2b-Stadium. 12,8% (n=85 Tumore) wurden in pT3a-Stadium, 6,9% (n=45 Tumore) in pT3b-Stadium, 0,9% (n=6 Tumore) in pT3c-Stadium eingeteilt. 1,2% (n=8 Tumore) wurden dem pT4-Stadium zugeordnet, siehe Abbildung 9.



*Abbildung 9: Kreisdiagramm der pT-Stadien nach TNM  
In diesem Kreisdiagramm zur prozentuellen Häufigkeit werden nur maligne Tumore miteingeschlossen.*

## N-Stadium

Von 660 untersuchten Tumoren befielen 3,5% (n= 23 Tumore) die regionären Lymphknoten. 2% (n=13 Tumore) wurden dem Stadium pN1 zugeordnet, weitere 1,5% (n=10 Tumore) dem Stadium pN2. Bei 8,9% (n=59 Tumore) zeigte sich kein Anzeichen für einen regionären Lymphknotenbefall (pN0). Keine Aussage zum Lymphknotenbefall (pNx) wurde bei 87,6% (n=578 Tumore) gemacht.

## M-Stadium

Eine primäre Metastasierung (pM1) lag bei 8,6% (n=58 Tumore) der 678 untersuchten Tumore vor. 2,8% (n= 19 Tumore) wiesen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung kein Anzeichen einer Fernmetastasierung (pM0) auf und 87,2% (n=591 Tumore) wurden dem Stadium pMx zugeordnet. 3 der Patienten mit einem primär metastasierten NZK wurden zweimal operiert.

Das Organ, das am häufigsten von einer Metastasierung betroffen war, ist die Lunge. Dieser Metastasierungsweg lag bei 45,6% (n=26 Patienten) bei der Diagnosestellung vor. Weitere Organe, die häufig von einer Metastasierung betroffen waren, waren Lymphknoten, Leber, Gehirn, Knochen, Nebenniere, Weichteilgewebe etc.

Von den 55 Patienten mit einem metastasierten NZK, verstarben 49% (n= 27 Patienten). Die Todesursache dieser Patienten war zu 100% tumorbedingt.

#### Invasion der Lymphgefäße

71,5% (n= 467 Tumore) wurden dem L0-Stadium zugeordnet, also ohne Invasion in Lymphgefäße. 2,6% (n=17 Tumore) zeigten eine Invasion in Lymphgefäße, folglich L1-Stadium. Bei 25,9% (n=169 Tumore) wurde eine Invasion der Lymphgefäße (Lx) nicht beurteilt.

#### Invasion der Venen

63,4% (n=414 Tumore) wiesen keinen Tumoreinbruch in das Gefäßsystem (V0) auf. Bei 13,2% (n=86 Tumore) kam es zur mikroskopischen Tumorinvasion (V1). 0,2 % (n=1 Tumor) hatte Stadium V2. Die restlichen 23,3% (n=152 Patienten) wurden dem Stadium Vx zugeordnet.

#### **Resektionsstatus**

93,6% (n=629 Tumore) konnten R0 reseziert werden. Eine R1-Resektion lag bei 4,8% (n=32 Tumore) vor. 0,3% (n=2 Tumore) wurden R2 reseziert. Bei 1,3% (n=9 Tumore) konnte keine Aussage zum Resektionsstatus (Rx) gemacht werden.

#### **Grading**

Der am häufigsten aufgetretene Differenzierungsgrad war 2, welcher eine mäßige Tumordifferenzierung beschreibt. 67,5% (n= 423 Tumore) wurden diesem

Grad zugeordnet. Weitere 17,9% (n=112 Tumore) fielen in Grad 3 (schlechte Differenzierung) und 14,7% (n=92 Tumore) wurden in Grad 1 (gute Differenzierung).

### Lage und Lokalisation der malignen Tumore

Die Tumorumlage war bei 47,3% (n=321 Tumore) links und bei 52,7% (n= 357 Tumore) rechts. Eine beidseitige Tumorumlage fiel bei 5,2% (n=35 Tumore) auf. Die häufigste Tumorumlokalisierung war die zentrale Lage, 32,7% (n=212 Tumore) wiesen diese auf. 23,3% (n=151 Tumore) wuchsen am Oberpol oder im oberen Drittel, 20,8% (n=135 Tumore) am Unterpol oder im unteren Drittel der Niere. Die ventrale (6,6%) und dorsale (5,6%) Tumorumlokalisierung trat ebenfalls relativ häufig auf. Die verschiedenen Tumorumlokalisationen und ihr Auftreten werden in Tabelle 15 dargestellt.

Lage	n	Prozent
ventral	43	6,6%
dorsal	36	5,6%
zentral	212	32,7%
lateral	22	3,4%
subkapsulär	7	1,1%
hilär	26	4,0%
Oberpol/oberes Drittel	151	23,3%
Unterpol/unteres Drittel	135	20,8%
multilokulär	15	2,3%
paraurethral	1	0,2%

Tabelle 15: Tumorumlokalisierung

### Tumorumgröße der malignen Tumore

Die Tumorumgröße wurde durch den maximalen Tumorumdurchmesser bestimmt und die durchschnittlichen Werte sind in der Tabelle 16 aufgelistet. Der Mittelwert des Tumorumdurchmessers berechnet sich auf 5,1 cm bei einer Standardabweichung von 3,2 cm. Der kleinste resezierte Tumor maß 0,6 cm, der größte Tumor 23 cm. Der Median beträgt 4,3 cm

Tumorumgröße (cm)	
n	667
Mittelwert	5,1
Median	4,3
Standardabweichung	3,2
Varianz	10,2
Minimum	0,6

Maximum	23,0
---------	------

Tabelle 16: Tumorgröße

### R.E.N.A.L.-Nephrometry-Score (RNS)

Die Analyse berücksichtigt maligne und benigne Nierentumore.

49,1% (n=390 Tumore) konnten der RNS-Gruppe mit mäßig komplexen Läsionen zugeordnet werden. 38,5% (n=306 Tumore) befinden sich in der Gruppe der niedrig komplexen Läsionen und 11,7% (n=93 Tumore) in der Gruppe der hoch komplexen Läsionen. Bei 0,6 % (n=5 Tumore) konnte aufgrund von fehlenden Angaben kein RNS errechnet werden. Zur Veranschaulichung dienen die Balkendiagramme in Abbildung 10.

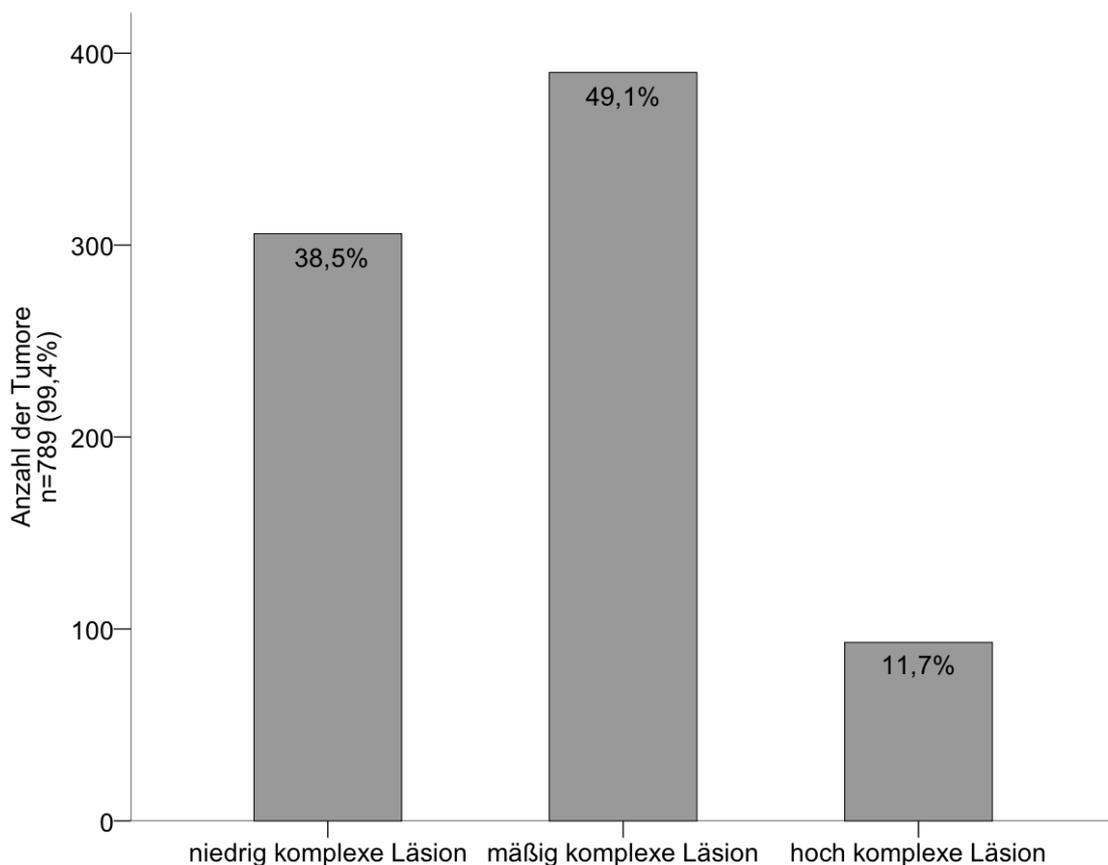


Abbildung 10: RNS-Gruppen

Der RNS-Score wurde bei malignen und benignen Tumoren angewendet.

Der RNS-Wert, der am häufigsten (27,6%) vergeben wurde, war 6. Der zweithäufigste Wert (18,1%) berechnete sich auf 9. Eher selten wurden Tumore mit Werten von 4, 11 und 12 untersucht.

## **Einzelne Faktoren aus dem R.E.N.A.L.-Nephrometry-Score**

### Radius

47,6% (n=372 Tumore) wiesen einen maximalen Radius von < 4 cm auf. 31,7% (n=248 Tumore) zeigten einen Radius von 4 - 7 cm und 20,7 % (n=162 Tumore) maßen im maximalen Radius > 7 cm. Bei 12 Tumoren konnte der Radius nicht vermessen werden.

### Exophytische Lage

Die meisten (66,1%) Tumore (n=517 Tumore) lagen mit < 50% ihrer Tumormasse exophytisch. Bei 19,1% (n=149 Tumore) fand man > 50% der Tumormasse exophytisch und bei 14,8% (n=116 Tumore) wuchs der Tumor komplett endophytisch, also nicht über die Nierengrenzen hinaus. Bei 12 Tumoren konnte bildmorphologisch keine Aussage zur Lage gemacht werden.

### Nähe zum Sinus

60,0% (n=434 Tumore) wiesen einen Abstand von > 7 mm zum Sinus auf. 25,3% (n=183 Tumore) lagen 4 - 7 mm vom Sinus entfernt und 14,7% (n=106 Tumore) wuchsen < 4 mm vom Sinus entfernt. Bei 71 Tumoren wurde keine Angabe zur Sinusnähe gemacht.

### Lage relativ zur Pollinie

Der Großteil (38,6%) der Tumore (n=278 Tumore) wuchs komplett oberhalb oder unterhalb der Pollinien. 35,1% (n=253 Tumore) lagen mit weniger als der Hälfte innerhalb der zwei Pollinien und 26,4% (n=190 Tumore) kreuzen die Pollinie. Bei 71 Tumoren wurde keine Aussage der Lage relativ zur Pollinie gemacht.

71,8% (n=549 Tumore) konnten keiner anterioren oder posterioren Lage in Beziehung auf die axiale Mittellinie zugeordnet werden. 18,4% (n= 141 Tumore) lagen anterior und 9,8% (n=75 Tumore) lagen posterior der axialen Mittellinie.

## **4.1.4 Metastasierung und Tumorprogression**

Bei ca. 18% (n=117 Patienten) aller Patienten mit einer malignen Tumorerkrankung lag zum Zeitpunkt der Datenerhebung eine Metastasierung vor. 54 dieser

Patienten (8,3%) wiesen ein pM1-Stadium auf und 63 Patienten (9,7%) zeigten im weiteren Verlauf eine Metastasierung. In die folgende Analyse gehen lediglich Patienten mit einer Metastasierung im Verlauf mit ein.

Die Metastasierung betraf in 47,6% der Fälle nur ein Organ (n=30 Patienten), in 23,8% der Fälle 2 Organe (n=15 Patienten) und in 28,6% der Fälle 3 oder mehr Organe (n=18 Patienten).

Das NZK metastasierte am häufigsten in die Lunge. Auch als erste Metastasierungslokalisation war die Lunge in 31,7% der Fälle betroffen. Am zweit-häufigsten fanden sich die ersten Metastasen in den Lymphknoten. Seltener Metastasierungswege waren hepatisch, ossär oder zerebral. Wenn bereits eine pulmonale Metastasierung vorlag, konnte im weiteren Verlauf häufig eine Metastasierung in die Leber, den Knochen oder das Weichteilgewebe beobachtet werden.

30 Patienten bekamen ein Lokalrezidiv und 9 Patienten einen Zweittumor in der Niere, die bei der ersten Operation nicht befallen war. Betrachtet man nur Patienten ohne primäre Metastasierung, wiesen 23 Patienten ein Lokalrezidiv und 8 Patienten einen Zweittumor in der kontralateralen Niere auf.

Die Tumorprogression war bei 76,1 % (n= 83 Patienten) so weit fortgeschritten, dass sie aufgrund ihres Tumorleidens verstarben. Kardiale und pulmonale Ursachen konnten auch als häufige Gründe identifiziert werden, ebenso wie Sepsis und Multiorganversagen.

Von den Patienten mit einem pM1-Stadium verstarb der Großteil (96,3 %) tumor-spezifisch.

## 4.2 Komparative Statistik

### 4.2.1 Vergleich der Nephrektomie-Technik (partiell versus radikal)

Unter anderem wurde diese Arbeit initiiert, um die partielle und radikale Nephrektomie zu vergleichen. Wir prüften, ob die partielle Nephrektomie einen besseren Outcome erbringt als die radikale Nephrektomie.

Bei 78,8% (n=626 Operationen) wurde eine partielle Nephrektomie durchgeführt und bei 21,2% (n=168 Operationen) eine radikale Nephrektomie. In die Gruppe der partiellen Nephrektomien fallen alle Operationen, die mittels Operationsmethode n. Staehler sowie mittels der herkömmlichen Operationsmethode operiert wurden.

Nachdem mittels KS-Test die Merkmale auf Normalverteilung geprüft wurden, kam der Student-T-Test zum Einsatz. Lag keine Normalverteilung vor, verwendeten wir den Mann-Whitney-U-Test.

Tabelle 17 stellt die komparative Statistik der partiellen und radikalen Nephrektomie dar und fasst die Ergebnisse zusammen.

Merkmal	Radikale Nephrektomie			Partielle Nephrektomie			p-Wert
	MW (Min.- Max.)	MA	SA	MW (Min.- Max.)	MA	SA	
<b>OP-Dauer (h)</b>	2:42 (0:54 - 9:35)	2:10	1:31	1:52 (0:20 - 6:25)	1:47	0:48	<0,001
<b>Tumorgröße (cm)</b>	8,17 (1,40 - 23,0)	7,50	3,81	4,17 (0,6 - 20,0)	3,80	2,34	<0,001
<b>Klemmzeit (min)</b>	2,9 (0 - 32,0)	0,00	6,21	12,08 (0 - 43,0)	13,0	9,49	<0,001
<b>Blutverlust (ml)</b>	251 (0 - 3800)	50,0	497	148,33 (0 - 1500)	100	193	0,192
<b>Kompl.</b>	7,1%			4,6%			0,192
<b>Kreatinin präop.</b>	1,22 (0,6 - 5,6)	1,0	0,55	1,12 (0,3 - 5,2)	1,0	0,41	0,004
<b>Kreatinin postop.</b>	1,55 (0,7 - 12,7)	1,3	1,22	1,29 (0,4 - 9,1)	1,2	0,66	<0,001
<b>Kreatinin aktuell</b>	1,64 (0,5 - 13,1)	1,3	1,45	1,35 (0,5 - 11,2)	1,1	0,92	<0,001

Tabelle 17: Komparative Statistik der partiellen und radikalen Nephrektomie

## **OP-Dauer**

Die Operationsdauer war in unserem Patientenkollektiv bei der partiellen Nephrektomie signifikant kürzer als bei der radikalen Nephrektomie ( $p < 0,001$ ), siehe Tabelle 17. Die durchschnittliche Operationsdauer der partiellen Nephrektomie ist um ca. 50 min kürzer als bei der radikalen Nephrektomie.

## **Tumorgroße**

Auffällig war, dass mittels partieller Nephrektomie kleinere Tumore operiert wurden. Der Unterschied kann, wie in Tabelle 17 gezeigt, als signifikant gewertet werden ( $p < 0,001$ ). Tumore, die mittels partieller Nephrektomie operiert wurden, waren im Durchschnitt 4,17 cm groß und um ca. 4 cm kleiner als radikal nephrektomierte Tumore.

## **Klemmzeit**

Ein weiteres Untersuchungskriterium war die Klemmzeit, die einen signifikanten Unterschied zeigt ( $p < 0,001$ ). Hierbei wurde beobachtet, dass die Klemmzeit bei der radikalen Nephrektomie im Durchschnitt 2,9 min dauerte, wohingegen bei der partiellen Nephrektomie eine durchschnittliche Klemmzeit von 12,08 min aufgezeichnet wurde. Der Mittelwert, die Standardabweichung, der Median sowie das Maximum und Minimum ist in Tabelle 17 dargestellt.

## **Blutverlust**

In unseren Analysen zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Blutverlusts ( $p = 0,192$ ).

## **Komplikationen**

Auch der Vergleich der Komplikationsrate stellt kein signifikantes Ergebnis dar ( $p = 0,192$ ). Wobei aber zu bemerken ist, dass bei ca. 4,6% der partiellen Nephrektomien und bei ca. 7,1% der radikalen Nephrektomien Komplikationen auftraten.

## **Kreatinin-Werte**

Wird die Operationstechnik hinsichtlich der prä- und postoperativen Kreatinin-

Werte und der Kreatinin-Werte bei der letzten Kontaktaufnahme verglichen, zeigen sich signifikante Ergebnisse ( $p=0,004$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ). Mittels partieller Nephrektomie wurden niedrigere Kreatinin-Werte erzielt. Diese Erkenntnis lässt auf eine verbesserte Nierenfunktion nach partieller Nephrektomie schließen.

#### 4.2.2 Vergleich der partiellen Nephrektomie-Methode (herkömmliche Methode versus Methode n. Staehler)

Um die herkömmliche OP-Methode mit der OP-Methode n. Staehler zu vergleichen, wurden nur Operationen mit partieller Nephrektomie untersucht.

Der Anteil der partiellen Nephrektomien am Gesamtkollektiv sind 626 Operationen, wobei 12,9% ( $n=81$  Operationen) nach der herkömmlichen und 87,1% ( $n=545$  Operationen) nach der OP-Methode n. Staehler durchgeführt wurden.

Zuerst wurde mittels dem KS-Test getestet, ob eine Normalverteilung der Merkmale gegeben ist. War dies nicht der Fall, kam der Mann-Whitney-U-Test zum Einsatz. Bei normalverteilten Daten wurde der Student-T-Test verwendet.

Tabelle 18 fasst die Ergebnisse der komparativen Statistik zusammen.

Merkmal	Herkömmliche OP-Methode			OP-Methode n. Staehler			p-Wert
	MW (Min.- Max.)	MA	SA	MW (Min.- Max.)	MA	SA	
OP-Dauer (h)	2:18 (0:29 - 6:25)	2:05	0:58	1:48 (0:20 – 5:45)	1:45	0:45	<0,001
Tumorgröße (cm)	3,70 (1,0 - 10,2)	3,25	1,99	4,24 (0,6 - 20,0)	3,80	2,38	0,044
Klemmzeit (min)	9,98 (0 - 43,0)	11,0	9,66	12,4 (0 - 38,0)	13,5	9,44	0,027
Blutverlust (ml)	129,4 (0 - 800)	100	146	109,7 (0 - 800)	50	143	0,048
Kompl.	11,1%			3,7%			0,003
Kreatinin präop.	1,13 (0,7 - 5,2)	1,0	0,51	1,12 (0,3 – 4,6)	1,0	0,39	0,798
Kreatinin postop.	1,29 (0,6 - 5,7)	1,1	0,77	1,29 (0,4 - 9,1)	1,2	0,64	0,415
Kreatinin aktuell	1,53 (0,6 - 11,2)	1,1	1,61	1,32 (0,5 – 9,1)	1,2	0,77	0,811

Tabelle 18: Komparative Statistik der herkömmlichen Methode und Methode n. Staehler

#### OP-Dauer

Der Vergleich der OP-Dauer erbrachte ein signifikantes Ergebnis ( $p < 0,001$ ). Die OP-Dauer mit der Methode n. Staehler war um 0:30 Stunden kürzer als bei Operationen mit der herkömmlichen Methode.

### **Tumorgröße**

Vergleicht man die operierten Tumore unter dem Aspekt der Größe konnte ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,044$ ) festgestellt werden. Größere Tumore wurden eher mit der neuen Methode n. Staehler operiert und kleinere Tumore nach der herkömmlichen Methode.

### **Klemmzeit**

Die Klemmzeit der beiden OP-Methoden unterscheidet sich signifikant ( $p = 0,027$ ). Die durchschnittliche Klemmzeit bei Operationen mit der Methode n. Staehler ist um 2,42 min länger als mit der herkömmlichen Methode.

### **Blutverlust**

Ein weiteres Untersuchungskriterium war der Blutverlust. Hier konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Operationsmethoden festgestellt werden ( $p = 0,048$ ). Durchschnittlich kam es bei der herkömmlichen Methode ein Blutverlust von 129,38 ml beobachtet werden. Das sind um ca. 19,68 ml mehr als bei der neuen Methode n. Staehler. Das heißt, dass die neue Methode einen Vorteil bezüglich des Blutverlustes bringt.

### **Komplikationen**

Betrachtet man die Komplikationshäufigkeit der beiden Operationsmethoden, so ist ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,003$ ) festzustellen. Bei 3,7% ( $n = 20$  Operationen) von 545 Operationen mit der Methode n. Staehler trat eine Komplikation auf. Bei 11,1% ( $n = 9$  Operationen) von 81 Operationen mit der herkömmlichen Methode kam es zu einer Komplikation. Das heißt, die Komplikationshäufigkeit konnte mit der Methode n. Staehler deutlich gesenkt werden.

### **Kreatinin-Werte**

Kreatinin-Werte wurden präoperativ (bei Aufnahme), postoperativ (bei Entlassung), sowie bei der letzten Kontaktaufnahme (aktuell) erhoben. Vergleicht man die beiden Operationsmethoden hinsichtlich dieser Merkmale, ergeben sich

keine signifikanten Ergebnisse ( $p=0,798$ ,  $p=0,415$ ,  $p=0,811$ ).

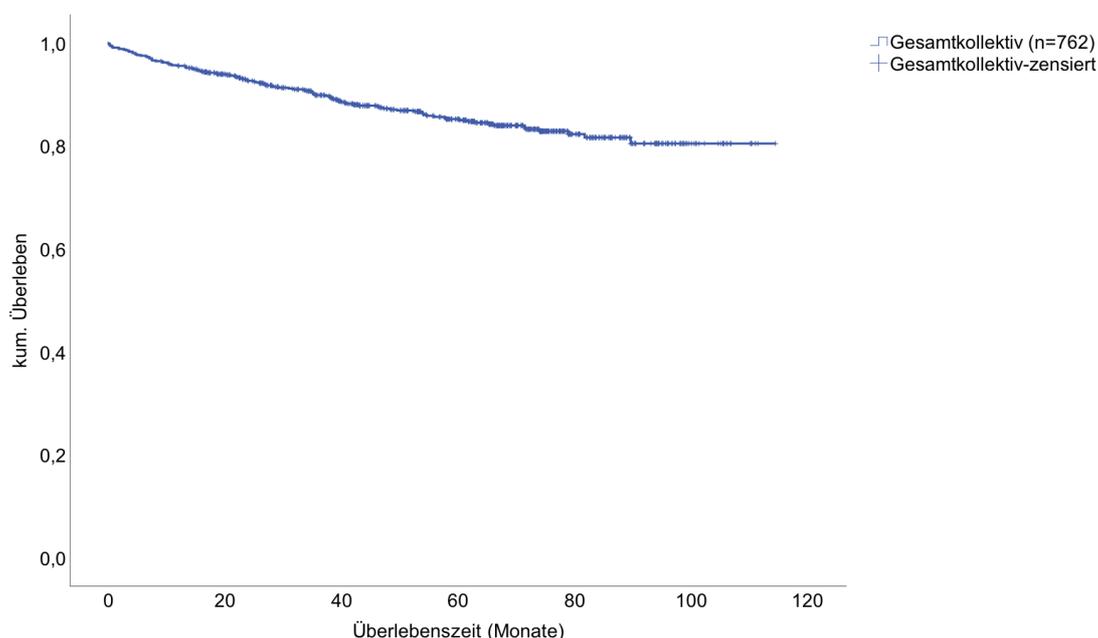
### 4.3 Survival-Analyse

Die Survival-Analyse umfasst ein Patientenkollektiv aus 762 Patienten. 66,1% (n=504 Patienten) lebten zum Zeitpunkt der Datenanalyse und 14,3% (n=109 Patienten) waren verstorben. Die restlichen 19,6% (n=149 Patienten) wurden als zensiert in die Analyse miteingeschlossen.

#### 4.3.1 Gesamtüberleben des Patientenkollektivs

Als Vergleichsgrundlage dient das tumorunspezifische Überleben, welches unabhängig von Histologie, TNM-Klassifikation, Art der Operation etc. betrachtet wird. Hieraus ergibt sich, dass ca. 80 % der Patienten nach 114 Monaten lebt. Die mittlere tumorunspezifische Überlebensdauer im Gesamtkollektiv beträgt 99,5 Monate mit einem Standardfehler von 1,33 Monaten. Das mittlere tumor-spezifische Überleben wird auf 103,2 Monate mit einem Standardfehler von 1,2 Monaten berechnet.

Eine 5-Jahresüberlebensrate (5-JÜR) von ca. 85 % konnte errechnet werden. Die 10-JÜR ist noch nicht gegeben, da der Untersuchungszeitraum maximal 114 Monate betrug. Dies ist in der Abbildung 11 dargestellt.



No. at risk

762      666      515      380      132      20

Abbildung 11: Gesamtüberleben

Die Abbildung zeigt das tumorunspezifische Gesamtüberleben des gesamten Patientenkollektivs, das aus 762 Patienten besteht.

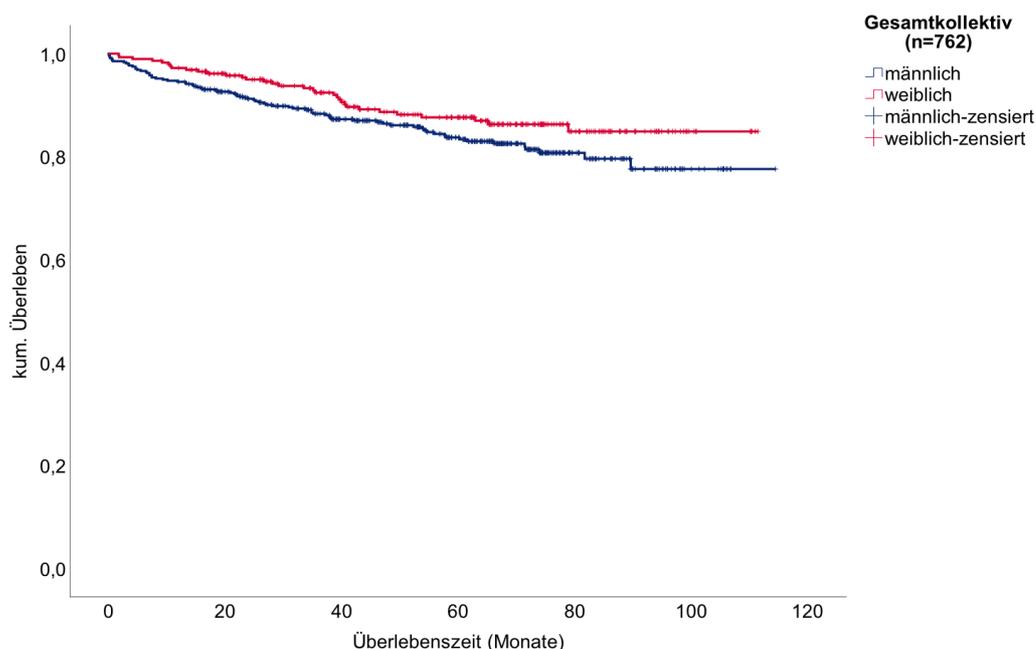
Die Todesursache war in der Mehrzahl der Fälle tumorbedingt. Bei 76,1 % (n=83 Patienten) konnte die Todesursache auf den Nierentumor zurückgeführt werden. Bei 23,9 % (n=21 Patienten) war die Todesursache tumorunabhängig, lag eine andere Todesursache vor oder konnte keine Angabe zur Todesursache gemacht werden. Diese Patienten gingen bei Untersuchungen, die das tumorspezifische Überleben untersuchten, als zensiert in die Analyse mit ein.

Um Parameter und Merkmale zu identifizieren, die das Überleben der Patienten mit NZK beeinflussen, wurden verschiedene univariate Analysen mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt und dann das Überleben miteinander verglichen. Aus diesen Analysen sollen Prognosefaktoren für das Überleben ermittelt werden.

In der Survival-Analyse wird die erste Operation als Startzeitpunkt angenommen.

#### **4.3.2 Gesamtüberleben: Vergleich von männlichen und weiblichen Patienten**

Von den 762 Patienten waren 475 männlich und 287 weiblich. Vergleicht man das tumorunspezifische Überleben nach dem Geschlecht, erhält man kein signifikantes Ergebnis ( $p=0,083$ ). Insgesamt ist das durchschnittliche Überleben der weiblichen Patienten aber um ca. 2,6 Monate (100,1 Monate bzw. 97,5 Monate) länger als das der männlichen. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 12 dargestellt, die zugehörigen Werte des durchschnittlichen Gesamtüberlebens in Tabelle 19 und des tumorspezifischen Überlebens in Tabelle 20.



No. at risk						
männlich	475	411	318	229	74	12
weiblich	287	254	196	150	57	7

*Abbildung 12: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Geschlecht*  
 Dargestellt ist das tumorunspezifische Gesamtüberleben des gesamten Patientenkollektivs (n=762) in Abhängigkeit vom Geschlecht. Die Analyse zeigt bei einem p-Wert von 0,083 keinen signifikanten Überlebensunterschied zwischen männlichen und weiblichen Patienten.

Unbeachtet der Operationsmethode oder der Pathologie des Tumors liegt die 5-JÜR für Männer bei 83,5% und für Frauen bei 87,5%. Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant (p=0,083).

Faktor	n	MW	SF	KI	Log-Rank
männlich	475	97,6	1,8	94,0 – 101,1	0,083
weiblich	287	100,1	1,9	96,4 – 103,7	

*Tabelle 19: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Geschlecht*

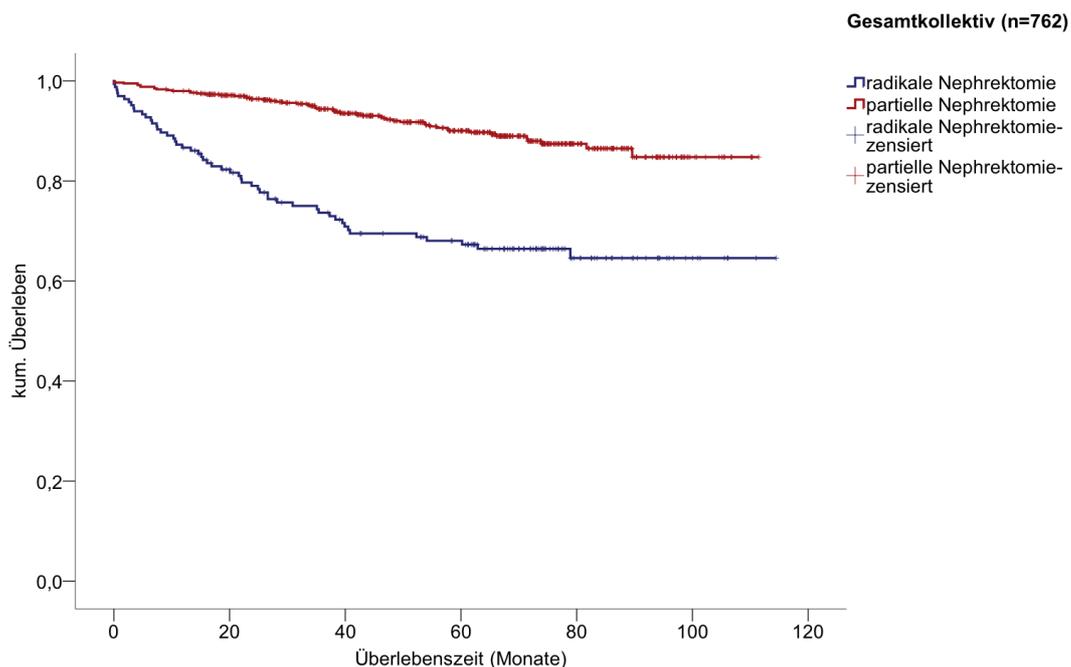
Faktor	n	MW	SF	KI	Log-Rank
männlich	475	101,5	1,6	98,5 – 104,6	0,082
weiblich	287	103,1	1,6	99,9 – 106,3	

*Tabelle 20: Tumorspezifisches Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht*

### 4.3.3 Gesamtüberleben: Vergleich von radikaler und partieller Nephrektomie

Von den 165 Patienten, die sich der radikalen Nephrektomie unterzogen, verstarben 53. Von den 597 Patienten, bei denen eine partielle Nephrektomie durchgeführt wurde, waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung 56 Patienten verstorben. Die mittlere Überlebenszeit der Patienten mit partieller Nephrektomie beträgt 101,7 Monate und ist um 19,3 Monate länger als die der Patienten nach radikaler Nephrektomie. Somit zeigte die Analyse einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Nephrektomien ( $p < 0,001$ ). Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 13 dargestellt und die detaillierten Überlebenszeiten in Tabelle 21 (Gesamtüberleben) und Tabelle 22 (tumorspezifisches Überleben).

Die 5-JÜR von Patienten nach radikaler Nephrektomie berechnet sich auf 68%. 5 Jahre nach der partiellen Nephrektomie leben 90% der Patienten.



#### No. at risk

radikal	165	127	101	89	31	7
partiell	597	538	413	290	100	12

*Abbildung 13: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Operationstechnik*  
 Dargestellt ist das tumorunspezifische Gesamtüberleben des gesamten Patientenkollektivs (n=762) in Abhängigkeit von der Operationstechnik. Nach einer radikalen Nephrektomie ist das Überleben signifikant ( $p < 0,001$ ) schlechter als nach einer partiellen Nephrektomie.

Faktor	n	MW	SF	KI	Log-Rank
radikal	165	82,5	3,6	75,3 – 89,6	<0,001
partiell	597	101,7	1,2	99,3 – 104,2	

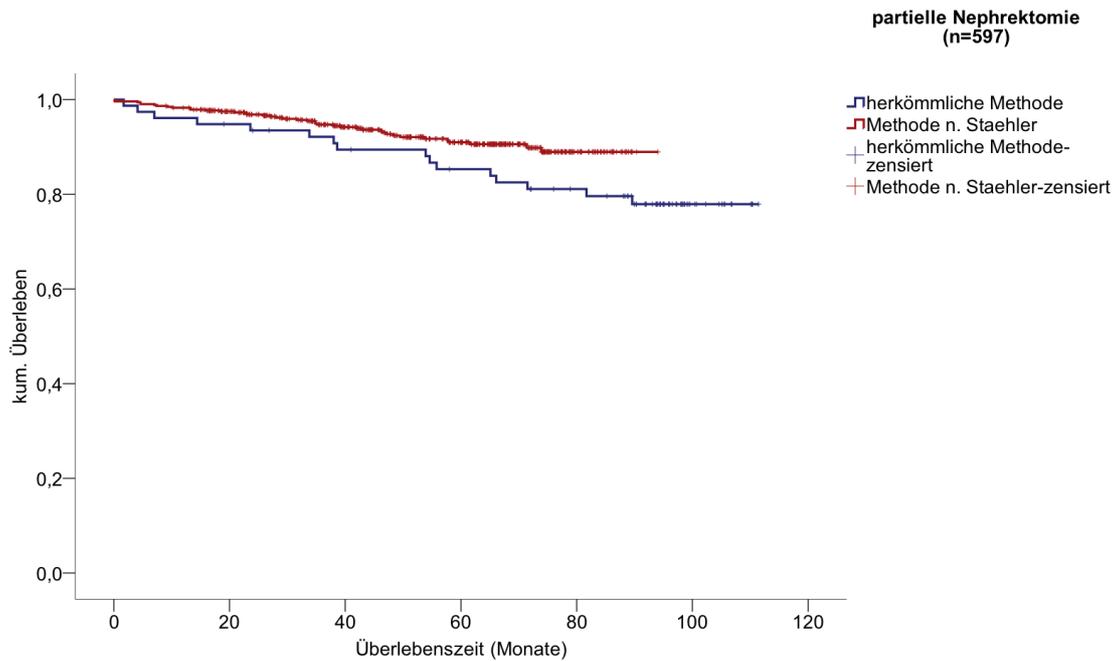
*Tabelle 21: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Operationstechnik*

Faktor	n	MW	SF	KI	Log-Rank
radikal	165	89,3	3,5	82,5 – 96,1	<0,001
partiell	597	104,3	1,1	102,2 – 106,3	

*Tabelle 22: Tumorspezifisches Überleben in Abhängigkeit von der Operationstechnik*

#### **4.3.4 Gesamtüberleben: Vergleich der OP-Methoden bei partieller Nephrektomie**

Von den 77 Patienten, die nach der herkömmlichen Methode operiert wurden, verstarben 16. Von den 520 Patienten, die mittels Methode n. Staehler operiert wurden, verstarben 40 Patienten. Die Überlebensanalyse zeigte einen signifikanten Unterschied im tumorunspezifischen Überleben zwischen den Operationsmethoden ( $p=0,045$ ). 91% der Patienten, die mittels Operationsmethode n. Staehler operiert wurden, lebten nach 5 Jahren. Lediglich 85% sind es bei der herkömmlichen Methode. Das Risiko nach einer partiellen Nephrektomie, die mittels herkömmlicher Methode vorgenommen wurde, zu versterben ist ca. 2-fach höher (Hazard Ratio Exp (B) 1,84). Dieses Ergebnis kann als signifikant ( $p=0,048$ ) gewertet werden und ist in Abbildung 14 dargestellt. Die zugehörige Auswertung des Gesamtüberlebens zeigt Tabelle 23. Das tumorspezifische Überleben wird in Tabelle 24 dargestellt.



**No. at risk**

herkömmlich	77	71	65	60	53	12
n. Staehler	520	466	347	229	46	0

Abbildung 14: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der partiellen Nephrektomiemethode

Die Abbildung zeigt das tumorunspezifische Gesamtüberleben von Patienten, die partiell nephrektomiert wurden (n=597) in Abhängigkeit von der partiellen Nephrektomiemethode. Patienten, die anhand der Methode n. Staehler partiell nephrektomiert wurden, weisen ein signifikant besseres Überleben (p=0,048) auf als Patienten, die mittels der herkömmlichen Methode operiert wurden.

Faktor	n	MW	SF	KI	Log-Rank
herkömmliche Methode	77	96,8	3,5	89,9 – 103,7	0,045
Methode n. Staehler	520	87,9	0,9	86,1 – 89,7	

Tabelle 23: Gesamtüberleben der partiellen Nephrektomie in Abhängigkeit von der OP-Methode

Faktor	n	MW	SF	KI	Log-Rank
herkömmliche Methode	77	102,9	2,9	97,2 – 108,6	0,610
Methode n. Staehler	520	88,7	0,9	86,9 – 90,4	

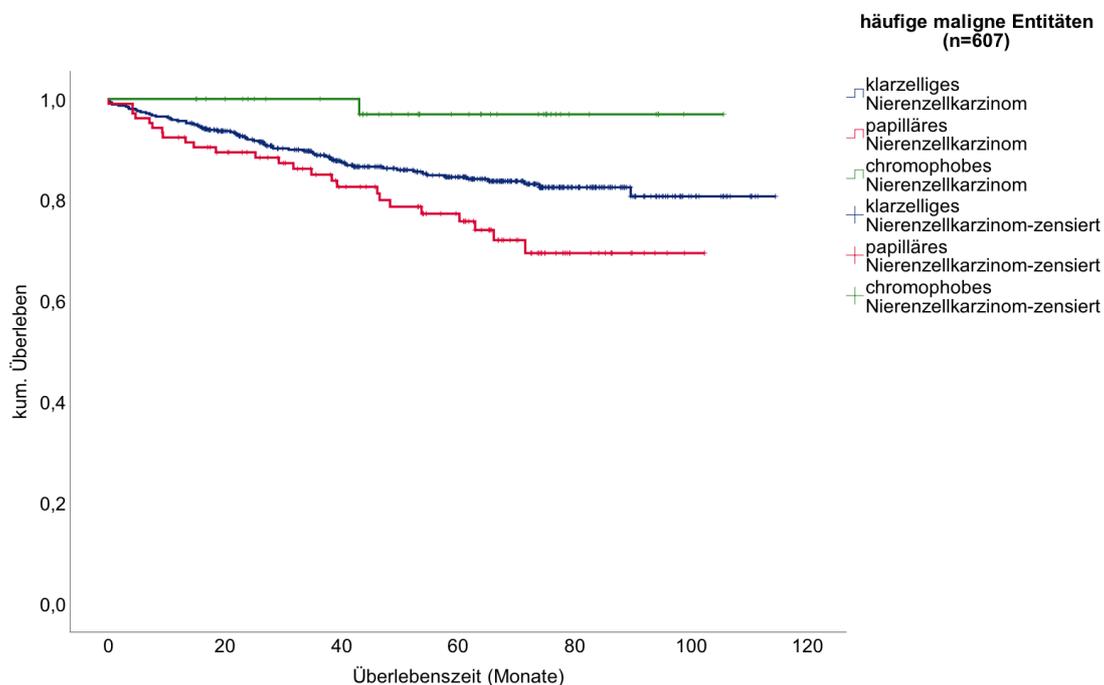
Tabelle 24: Tumorspezifisches Überleben der partiellen Nephrektomie in Abhängigkeit von der OP-Methode

#### 4.3.5 Gesamtüberleben der Histologie von malignen Nierenzellkarzinomen

Die Survivalanalyse der häufigsten histopathologischen Entitäten von malignen NZK zeigt, dass Patienten mit einer papillären Tumorentität im Durchschnitt 82

Monate überleben. Von den 460 Patienten mit einem klarzelligem NZK verstarben 67 Patienten, woraus sich ein durchschnittliches Überleben von 99,2 Monaten berechnen lässt. Von den 42 Patienten mit einem chromophoben NZK verstarb ein Patient, das durchschnittliche Überleben beträgt hier 103,6 Monate.

Zwischen allen histopathologischen Entitäten lassen sich signifikante Unterschiede erkennen. Das Überleben von Patienten mit chromophobem und klarzelligem NZK ( $p=0,032$ ), mit chromophobem und papillärem NZK ( $p=0,003$ ) und mit klarzelligem und papillärem NZK ( $p=0,025$ ) ist signifikant unterschiedlich. Abgebildet sind diese signifikanten Unterschiede in Abbildung 15. Die zugehörigen Analysen stellen Tabelle 25 und 26 dar.



No. at risk						
ccRCC	460	395	301	224	86	15
pRCC	105	88	66	50	12	1
chRCC	42	38	32	19	5	1

*Abbildung 15: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Histologie*  
Dargestellt ist das tumorunspezifische Gesamtüberleben von Patienten mit einem malignen Nierentumor, der histopathologisch dem klarzelligem, papillären oder chromophoben NZK zugeordnet wurde ( $n=607$ ). Zwischen den drei häufigsten malignen Entitäten sind signifikante Überlebensunterschiede zu sehen.

Die 5-JÜR lassen sich wie folgt angeben; 97% beim chromophoben NZK, 84,5% beim klarzelligem NZK und 77% beim papillärem NZK.

Faktor	n	MW	SF	KI	Log-Rank
ccRCC	460	99,2	1,7	95,8 – 102,6	0,005 (overall)
pRCC	105	81,9	3,5	75,1 – 88,9	0,025 (ccRCC vs. pRCC)
chRCC	42	103,6	1,9	99,9 – 107,3	0,032 (ccRCC vs. chRCC) 0,003 (chRCC vs. pRCC)

Tabelle 25: Gesamtüberleben: maligne Histologie

Faktor	n	MW	SF	KI	Log-Rank
ccRCC	460	102,4	1,5	99,4 – 105,5	0,066 (overall)
pRCC	105	87,8	3,2	81,5 – 94,1	0,195 (ccRCC vs. pRCC)
chRCC	42	103,3	1,9	99,9 – 107,3	0,071 (ccRCC vs. chRCC) 0,024 (chRCC vs. pRCC)

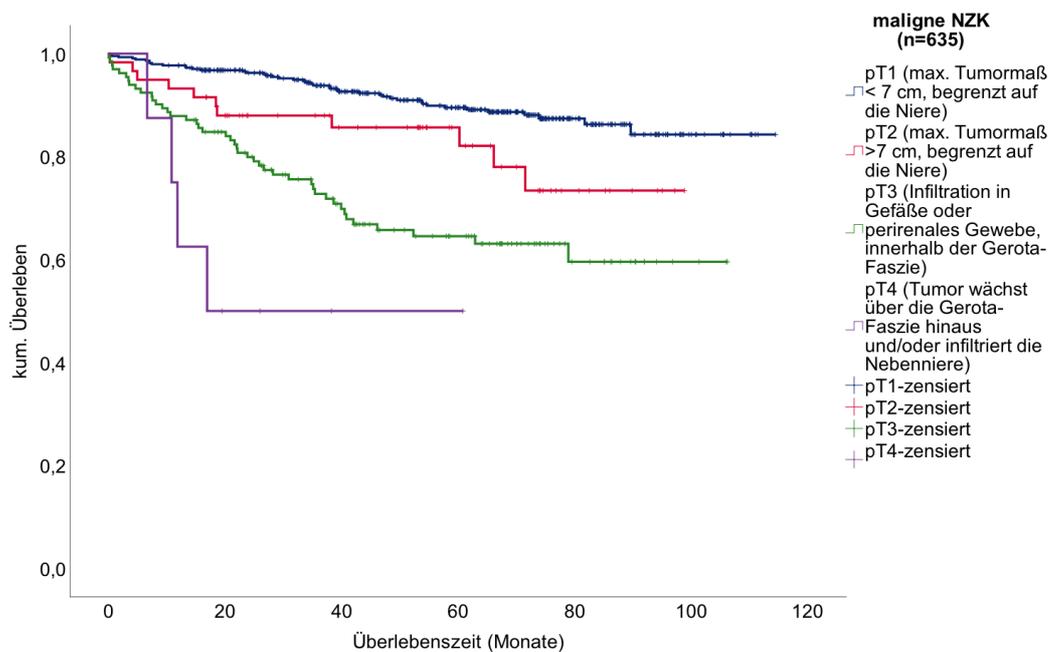
Tabelle 26: Tumorspezifisches Überleben: maligne Histologie

#### 4.3.6 Gesamtüberleben nach T-Stadium der TNM-Klassifikation

In diese Analyse gehen lediglich Patienten mit einem malignen Nierentumor mit ein. Vergleicht man das Überleben anhand des pT-Stadiums, zeigt die Analyse ein Überleben von 36,2 Monaten bei Patienten mit Tumor im pT4-Stadium. Bei einem Patienten mit einem Tumor im pT3-Stadium wird ein Überleben von 74,7 Monaten berechnet. Patienten mit Tumoren im pT2-Stadium überleben im Durchschnitt 82,8 Monate und Patienten mit Tumoren im pT1-Stadium 103,8 Monate.

Signifikante Unterschiede zeigten sich in den Überlebenskurven zwischen Patienten mit Tumoren im pT1-Stadium und pT2-Stadium ( $p=0,029$ ), im pT1-Stadium und im pT3-Stadium ( $p<0,001$ ), im pT1-Stadium und im pT4-Stadium ( $p<0,001$ ), im pT2-Stadium und im pT3-Stadium ( $p=0,049$ ) und auch im pT2-Stadium und im pT4-Stadium ( $p=0,007$ ).

Vergleicht man das Überleben von Patienten mit Tumoren im pT3-Stadium und pT4-Stadium erhält man kein signifikantes Ergebnis ( $p=0,095$ ). Veranschaulicht sind die Ergebnisse mittels Kaplan-Meier-Kurven in Abbildung 16. Die mittlere Überlebenszeit des Gesamtüberlebens und des tumorspezifischen Überlebens zeigt Tabelle 29 und 30.



No. at risk						
pT1	436	386	306	231	81	14
pT2	59	48	36	23	8	0
pT3	132	104	70	48	16	2
pT4	8	3	1	0	0	0

Abbildung 16: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom pT-Stadium

Die Abbildung zeigt das tumorunspezifische Gesamtüberleben von Patienten, die an einem malignen NZK erkrankt sind (n=635). Die Überlebensanalysen in Abhängigkeit vom pT-Stadium nach der TNM-Klassifikation erbringt signifikante Unterschiede zwischen dem pT1-, pT2- und pT3-Stadium. Der Überlebensvergleich von Patienten mit einem Tumor im pT3-Stadium und pT4-Stadium erbringt keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,095$ ).

Ca. 50% der Patienten mit einem pT4-Tumor ist nach 5 Jahren noch am Leben, beim pT3-Stadium sind es 64,5%. Die 5-JÜR für pT2-Tumore liegt bei ca. 85,5% und für pT1-Tumore bei ca. 89,5%.

Betrachtet man das Überleben der pT-Stadien zeigt sich ein signifikanter Unterschied im Überleben der Patienten mit pT3a-Tumoren ( $p=0,044$ ). Patienten mit einem pT3a-Tumor, die sich einer partiellen Nephrektomie unterzogen, überlebten im Durchschnitt 77,6 Monate. Das sind ca. 17 Monate länger, als die durchschnittliche Überlebenszeit von Patienten mit pT3a-Tumoren nach einer radikalen Nephrektomie. Patienten mit einem pT-Stadium < pT3a zeigen keine signifikanten Überlebensunterschiede in Abhängigkeit von der Operationstechnik, siehe Tabelle 27 und 28.

<b>Faktor pT1a</b>	<b>n</b>	<b>MW</b>	<b>SF</b>	<b>KI</b>	<b>Log-Rank</b>
radikal	14	87,0	5,9	75,4 – 98,6	0,829
partiell	252	101,6	1,8	98,1 – 105,3	
<b>Faktor pT1b</b>					
radikal	27	106,2	5,6	95,3 – 117,2	0,504
partiell	143	98,4	32	92,1 – 104,6	
<b>Faktor pT2</b>					
radikal	30	82,8	5,9	71,2 – 94,4	0,902
partiell	29	79,9	6,6	66,9 – 92,8	
<b>Faktor pT3a</b>					
radikal	33	60,9	6,2	48,7 – 73,0	0,044
partiell	48	77,6	4,5	68,8 – 86,5	

*Tabelle 27: Gesamtüberleben: Vergleich der Operationstechnik in Abhängigkeit vom pT-Stadium nach TNM*

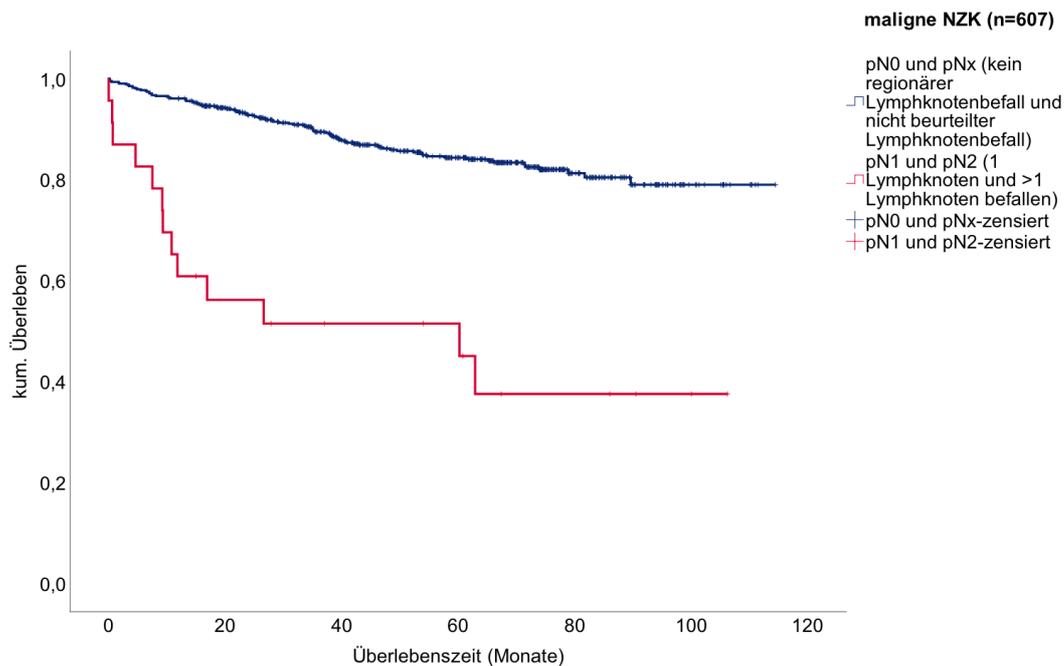
<b>Faktor pT1a</b>	<b>n</b>	<b>MW</b>	<b>SF</b>	<b>KI</b>	<b>Log-Rank</b>
radikal	14	91,0	4,8	81,7 – 100,4	0,864
partiell	252	104,8	1,5	101,8 – 107,8	
<b>Faktor pT1b</b>					
radikal	27	106,2	5,6	95,3 – 117,2	0,771
partiell	143	101,3	2,4	96,7 – 105,9	
<b>Faktor pT2</b>					
radikal	30	89,9	4,9	80,3 – 99,5	0,696
partiell	29	90,9	4,3	82,5 – 99,3	
<b>Faktor pT3a</b>					
radikal	33	68,8	6,2	56,7 – 80,9	0,296
partiell	48	77,6	4,5	68,8 – 86,5	

*Tabelle 28: Tumorspezifisches Überleben: Vergleich der Operationstechnik in Abhängigkeit vom pT-Stadium nach TNM*

#### **4.3.7 Gesamtüberleben nach N-Stadium der TNM-Klassifikation**

Der Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen pN-Stadien ergab einen signifikanten Unterschied ( $p < 0,001$ ). Die Unterteilung erfolgte aufgrund der geringen Fallzahlen in zwei Gruppen.

Das durchschnittliche Überleben eines Patienten mit einem Tumor im pN0-Stadium oder pNx-Stadium wurde auf 98,7 Monate geschätzt. Ein Patient mit einem Tumor im pN1-Stadium oder pN2-Stadium hat im Durchschnitt 52,9 Monate zu leben. Der Vergleich ist in Abbildung 17 dargestellt. Die Werte des Gesamtüberlebens und des tumorspezifischen Überlebens sind in Tabelle 29 und 30 dargestellt.



**No. at risk**

pN0/pNx	611	530	402	295	102	15
pN1/2	23	12	9	6	4	1

**Abbildung 17: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom N-Stadium**

Hier ist das tumorunspezifische Gesamtüberleben von Patienten mit einem malignen NZK mit Angabe des pN-Stadiums nach der TNM-Klassifikation (n=607) in Abhängigkeit von dieser dargestellt. Patienten, bei denen der Lymphknotenbefall nicht beurteilt wurde bzw. ohne regionären Lymphknotenbefall, weisen ein signifikant ( $p < 0,001$ ) besseres Überleben auf als Patienten mit Lymphknotenbefall (1 Lymphknoten oder > 1 Lymphknoten).

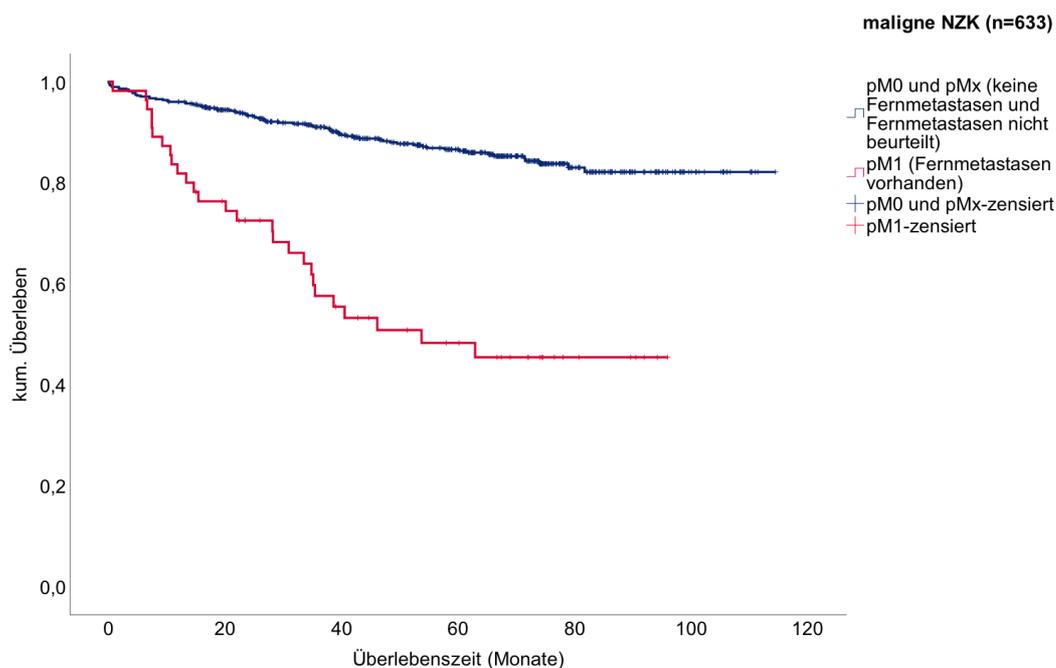
Lediglich 51% der Patienten mit befallenen regionären Lymphknoten leben nach 5 Jahren. Sind keine regionären Lymphknoten befallen oder wurde kein Lymphknotenbefall untersucht, wird eine 5-JÜR von 83% errechnet.

Unterteilt man die Patienten in drei verschiedene Gruppen nach pN0-, pNx- und pN1/2-Stadium, erhält man ebenfalls signifikante Ergebnisse zwischen den drei Gruppen. Die längste mittlere Überlebenszeit weisen Patienten mit einem Tumor im pNx-Stadium auf (99,7 Monate), gefolgt von Patienten im pN0-Stadium (87,1 Monate). Bei einem p-Wert von 0,020 ist das Ergebnis als signifikant zu werten.

#### 4.3.8 Gesamtüberleben nach M-Stadium der TNM-Klassifikation

Tumore in den verschiedenen pM-Stadien ziehen signifikante Unterschiede hinsichtlich des Überlebens nach sich. Betrachtet man die Überlebenskurve von Patienten mit Tumoren im pM1-Stadium und vergleicht diese mit der Überlebenskurve von Patienten mit Tumoren im pMx-Stadium/pM0-Stadium, erkennt man einen signifikanten Unterschied ( $p < 0,001$ ).

Das durchschnittliche Überleben eines Patienten mit einem Tumor im pM0-Stadium oder pMx-Stadium beträgt 100,6 Monate, im pM1-Stadium wurde ein Überleben von 57,4 Monaten berechnet. Die zugehörigen Überlebenskurven sieht man in Abbildung 18 und die Analysen in Tabelle 29 und 30.



No. at risk						
pM0/pMx	578	501	386	284	99	17
pM1	55	39	24	17	5	0

**Abbildung 18: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom M-Stadium**  
 Dargestellt ist das tumorunspezifische Gesamtüberleben aller Patienten mit einem malignen NZK, bei denen das pM-Stadium nach der TNM-Klassifikation angegeben wurde (n=633). Man sieht einen signifikanten Überlebensvorteil ( $p < 0,001$ ) der Patienten, die keine Fernmetastasen aufweisen bzw. bei denen Fernmetastasen nicht beurteilt wurden im Vergleich zu Patienten mit vorhandenen Fernmetastasen.

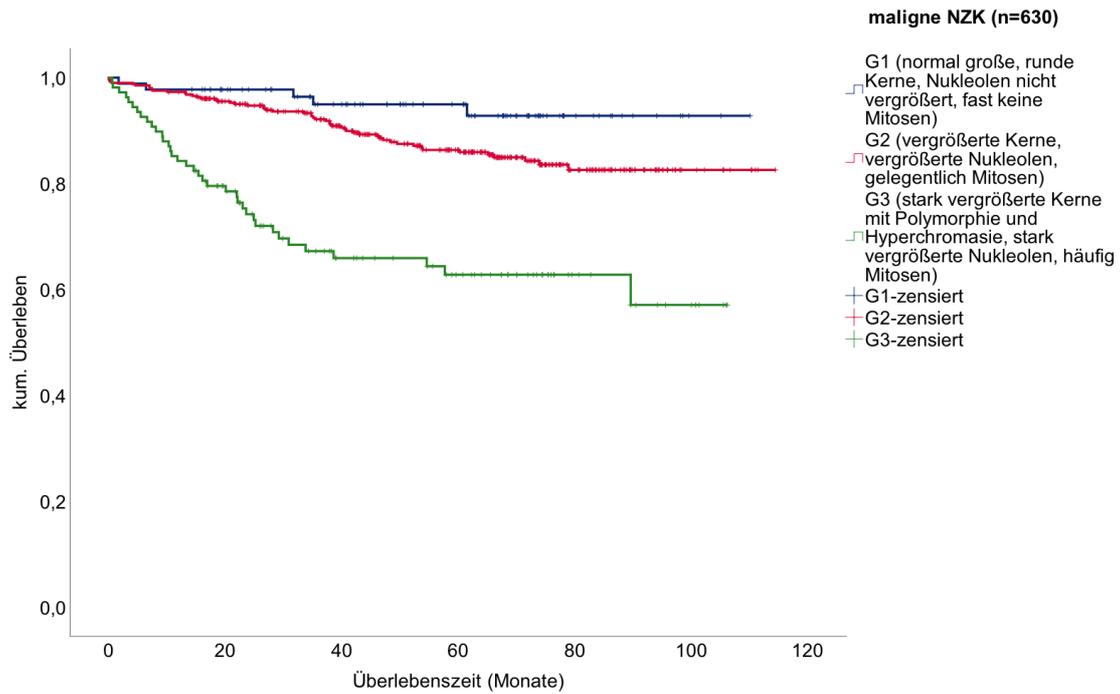
Eine 5-JÜR von 48,5% für pM1-Tumore und 86,5% für pM0- und pMx-Tumore wurden errechnet.

Wird eine Einteilung in 3 verschiedene Gruppen vorgenommen, erhält man ähnliche Ergebnisse wie bei der Einteilung in zwei Vergleichsgruppen. Das Überleben von Patienten im pM0- und pMx-Stadium unterscheidet sich nicht signifikant ( $p=0,466$ ). Die mittlere Überlebenszeit von Patienten im pM0-Stadium berechnet sich auf 93,8 Monate und die der Patienten im pMx-Stadium auf 100,8 Monate.

#### **4.3.9 Gesamtüberleben nach Grading**

Die Überlebenskurven von Patienten mit Tumoren des Grading-Stadiums G1 und G2 unterscheiden sich nicht signifikant ( $p=0,065$ ). Die Kurven von G1 und G3 ( $p<0,001$ ) und von G2 und G3 ( $p<0,001$ ) zeigen einen signifikanten Unterschied im Überleben der Patienten.

Das durchschnittliche Überleben eines Patienten mit einem Tumor im Grading-Stadium G1 beträgt 104,5 Monate und ist somit um 3 Monate länger, als das Überleben von Patienten mit einem Tumor im Grading-Stadium G2. Patienten mit einem Tumor im Grading-Stadium G3 überleben im Durchschnitt 72,9 Monate. Veranschaulicht sind die Überlebenskurven in Abbildung 19. Die zugehörigen Auswertungen des Gesamtüberlebens bzw. tumorspezifischen Überlebens sind in Tabelle 29 und 30 dargestellt.



No. at risk						
G1	89	78	62	46	12	2
G2	406	361	282	207	77	9
G3	108	76	48	35	12	5

**Abbildung 19: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Grading**  
 Hier ist das tumorunspezifische Gesamtüberleben von Patienten mit malignen NZK dargestellt, bei denen ein Grading nach der WHO vorgenommen wurde (n=630). Die Kaplan-Meier-Kurven des G1- und G2-Stadiums zeigen keinen signifikanten Überlebensunterschied ( $p=0,065$ ). Patienten mit einem Tumor im G1- oder G2-Stadium weisen ein signifikant besseres Überleben auf als Patienten mit einem NZK im G3-Stadium. (Grading G1 = normal große, runde Kerne, Nukleolen nicht vergrößert, sehr selten Mitosen, Grading G2 = vergrößerte Kerne und vergrößerte Nukleolen, gelegentlich Mitosen, Grading G3 = stark vergrößerte Kerne mit Polymorphie und Hyperchromasie, stark vergrößerte Nukleolen, häufig Mitosen)

Die 5-JÜR lassen sich wie folgt angeben: 62,5% für Tumore im G3-Stadium, 86% für Tumore im G2-Stadium und 95% für Tumore im G1-Stadium.

Faktor	n	MW	SF	KI	Log-Rank
pT1	436	103,8	1,5	100,8 – 106,8	<0,001 (overall) 0,029 (pT1 vs. pT2) <0,001 (pT1 vs. pT3) <0,001 (pT1 vs. pT4) 0,049 (pT2 vs. pT3) 0,007 (pT2 vs. pT4) 0,095 (pT3 vs. pT4)
pT2	59	82,8	4,3	74,3 – 91,3	
pT3	132	74,7	3,8	67,2 – 82,2	
pT4	8	36,2	8,8	18,9 – 53,3	
pN0/pNx	611	98,7	1,5	95,7 – 101,7	<0,001
pN1/pN2	23	52,9	9,8	33,8 – 72,0	
pM0/pMx	578	100,6	1,5	97,7 – 103,5	<0,001
pM1	55	57,4	5,3	47,1 – 67,7	
G1	89	104,5	2,4	99,8 – 109,3	<0,001 (overall) 0,065 (G1 vs. G2) <0,001 (G1 vs. G3) <0,001 (G2 vs. G3)
G2	406	101,2	1,7	97,9 – 104,5	
G3	108	72,9	4,4	64,3 – 81,5	

Tabelle 29: Gesamtüberleben: TNM-Klassifikation, Grading

Faktor	n	MW	SF	KI	Log-Rank
pT1	436	106,7	1,3	104,2 – 109,3	<0,001 (overall) 0,659 (pT1 vs. pT2) <0,001 (pT1 vs. pT3) <0,001 (pT1 vs. pT4) 0,006 (pT2 vs. pT3) 0,001 (pT2 vs. pT4) 0,051 (pT3 vs. pT4)
pT2	59	91,1	3,3	84,6 – 97,6	
pT3	132	79,9	3,7	72,6 – 87,1	
pT4	8	36,2	8,8	18,9 – 53,3	
pN0/pNx	611	102,8	1,3	100,2 – 105,4	<0,001
pN1/pN2	23	61,9	10,4	41,6 – 82,2	
pM0/pMx	578	104,9	1,3	102,5 – 107,4	<0,001
pM1	55	58,4	5,3	47,9 – 68,8	
G1	89	106,8	1,9	103,1 – 110,5	<0,001 (overall) 0,067 (G1 vs. G2) <0,001 (G1 vs. G3) <0,001 (G2 vs. G3)
G2	406	104,7	1,5	101,8 – 107,6	
G3	108	77,5	4,3	69,1 – 85,9	

Tabelle 30: Tumorspezifisches Überleben: TNM-Klassifikation, Grading

### 4.3.10 Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom RNS

#### Gesamtüberleben im Zusammenhang mit RNS-Werten

Da der RNS bei malignen und benignen Nierentumoren erhoben werden kann, werden in diese Analyse alle Nierentumore miteingeschlossen.

Vergleicht man das Überleben von Patienten anhand der RNS-Werte, zeigt sich ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ). Da jedoch 8 Kurven miteinander verglichen werden, die sich teilweise kreuzen, kann das Ergebnis nicht gewertet werden, siehe Abbildung 20.

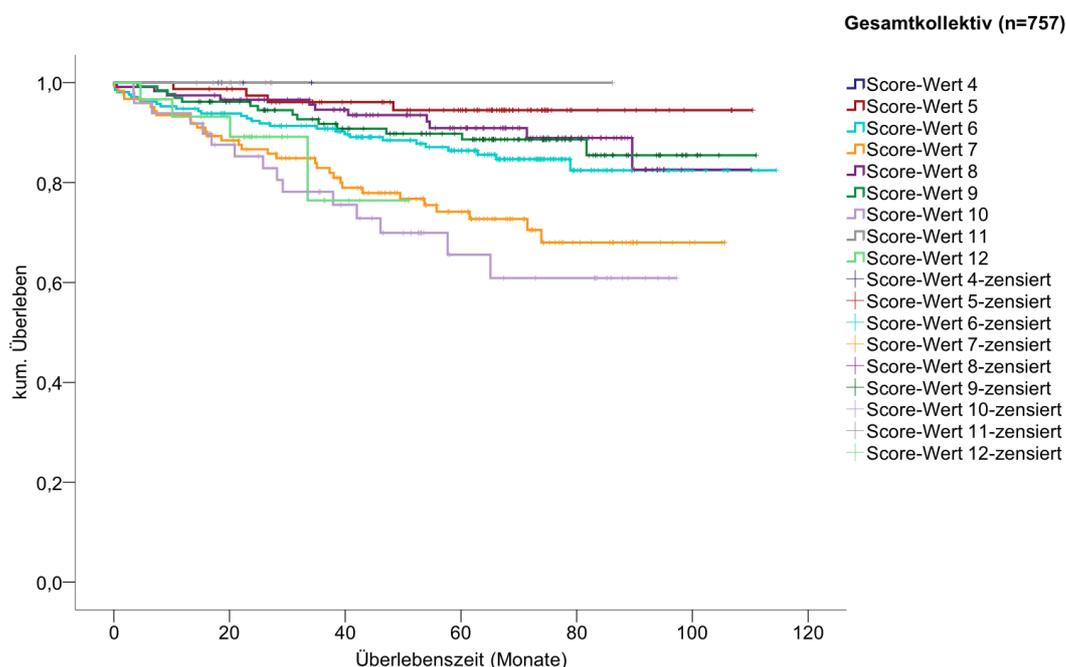


Abbildung 20: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des RNS-Werts

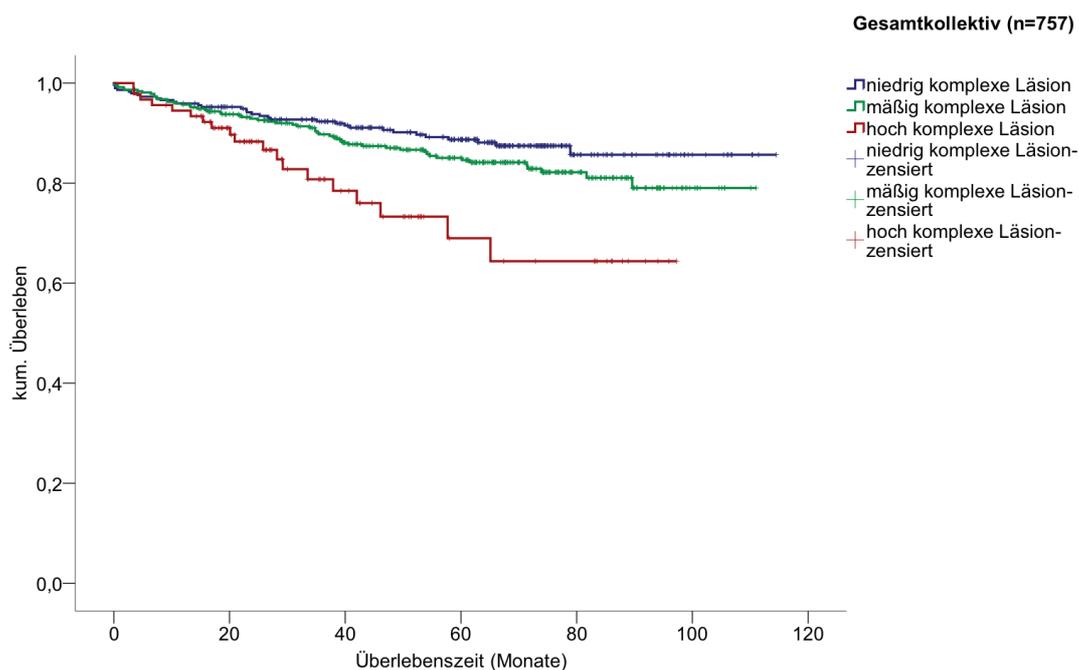
Hier sind die Kaplan-Meier-Kurven des tumorunspezifischen Überlebens aller Patienten mit einem malignen oder benignen Tumor dargestellt, bei denen ein RNS-Wert errechnet wurde ( $n=757$ ). Eine sinnvolle statistische Interpretation ist bei 8 Kurven, die sich teilweise kreuzen, nicht möglich.

#### Gesamtüberleben im Zusammenhang mit der RNS-Gruppe

Das durchschnittliche tumorunspezifische Überleben eines Patienten mit einer niedrig komplexen Läsion beträgt 103 Monate und ist um ca. 28,2 Monate länger als das durchschnittliche Überleben eines Patienten mit einer hoch komplexen Läsion. Patienten mit einer mäßig komplexen Läsion leben im Durchschnitt 96,3 Monate.

Der Vergleich des tumorunspezifischen Überlebens von Patienten aus den errechneten RNS-Gruppen ergab einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen der hoch komplexen und mäßig komplexen Läsionen ( $p=0,009$ ) und zwischen den Gruppen der hoch komplexen und niedrig komplexen Läsionen ( $p<0,001$ ). Keinen signifikanten Unterschied zeigte die Überlebensanalyse von Patienten aus der Gruppe der niedrig komplexen Läsionen verglichen mit der Gruppe der mäßig komplexen Läsionen ( $p=0,149$ ).

Für hoch komplexe Läsionen lässt sich eine 5-JÜR von 69% errechnen. 85% der Patienten mit mäßig komplexen und 89% der Patienten mit niedrig komplexen Läsionen leben nach 5 Jahren. In Abbildung 21 sind die zugehörigen 3 Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Die Analyse des Gesamtüberlebens und des tumorunspezifischen Überlebens in Abhängigkeit von der RNS-Gruppe ist in Tabelle 31 und 32 abgebildet.



No. at risk						
niedrig	294	265	220	167	41	10
mäßig	372	327	259	195	78	9
hoch	91	67	32	15	11	0

**Abbildung 21: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der RNS-Gruppe**  
 Dargestellt ist das tumorunspezifische Gesamtüberleben aller Patienten mit einem Nierentumor, bei denen der RNS-Score berechnet werden konnte ( $n=757$ ). Man sieht einen signifikanten Überlebensvorteil von Patienten mit einer niedrig komplexen oder mäßig komplexen Läsion im Vergleich mit Patienten mit einer hoch komplexen Läsion. Kein signifikantes Ergebnis zeigt der Überlebensvergleich zwischen niedrig komplexen und mäßig komplexen Läsionen ( $p=0,149$ ).  
 (niedrig komplexe Läsion = Score-Werte 4 bis 6, mäßig komplexe Läsion = Score-Werte 7 bis 9, hoch komplexe Läsion = Score-Werte 10 bis 12)

Faktor	n	MW	SF	KI	Log-Rank
hoch komplex	91	74,9	4,4	66,2 – 83,5	0,002 (overall)
mäßig komplex	372	96,3	1,8	92,8 – 99,9	0,149 (mäßig vs. niedrig)
niedrig komplex	294	103,0	1,9	99,3 – 106,8	<0,001 (hoch vs. niedrig) 0,009 (hoch vs. mäßig)

Tabelle 31: Gesamtüberleben: RNS-Gruppe

Faktor	n	MW	SF	KI	Log-Rank
hoch komplex	91	76,3	4,3	67,9 – 84,8	<0,001 (overall)
mäßig komplex	372	100,3	1,6	97,2 – 103,4	0,001 (hoch vs. mäßig)
niedrig komplex	294	106,6	1,6	103,5 – 109,7	<0,001 (hoch vs. niedrig) 0,144 (mäßig vs. niedrig)

Tabelle 32: Tumorspezifisches Überleben: RNS-Gruppe

### Gesamtüberleben der RNS-Gruppe in Hinblick auf das pT-Stadium nach TNM

Werden Patienten mit niedrig komplexen Läsionen analysiert, zeigen sich keine signifikanten Ergebnisse zwischen pT1a- und pT1b-Tumoren ( $p=0,320$ ). Jedoch überleben Patienten mit einer niedrig komplexen Läsion und einen pT1-Tumor (fasst pT1a und pT1b zusammen) signifikant länger als Patienten mit einem pT2-Tumor oder einem pT3a-Tumor (jeweils  $p<0,001$ ), siehe Tabelle 33.

Faktor	n	MW	SF	KI	Log-Rank
pT1a	107	107,2	1,8	103,5 – 110,8	<0,001 (overall)
pT1b	57	112,8	1,7	109,5 – 116,1	0,320 (pT1a vs. pT1b)
pT2	25	77,2	7,2	63,2 – 91,2	<0,001 (pT1 vs. pT2)
pT3a	30	69,0	5,4	58,5 – 79,5	0,628 (pT2 vs. pT3a) <0,001 (pT1 vs. pT3a)

Tabelle 33: Gesamtüberleben von Patienten mit niedrig komplexen Läsionen anhand des pT-Stadiums

Die Überlebensanalyse der Patienten mit mäßig komplexen Läsionen zeigt, dass Patienten mit einem pT1-Tumor signifikant ( $p=0,004$ ) länger leben als Patienten mit einem pT3a-Tumor. Keine signifikanten Ergebnisse zeigte sich im Vergleich

von pT1-Tumoren mit pT2-Tumoren ( $p=0,518$ ) oder pT2-Tumore mit pT3a-Tumoren ( $p=0,321$ ). Auch zwischen Patienten mit pT1a- und pT1b zeigen sich keine signifikanten Überlebensunterschiede ( $p=0,400$ ), siehe Tabelle 34.

Faktor	n	MW	SF	KI	Log-Rank
pT1a	133	98,4	2,5	93,4 – 103,4	0,210 (overall)
pT1b	89	93,7	4,4	85,1 – 102,3	0,400 (pT1a vs. pT1b)
pT2	26	83,9	6,0	72,2 – 95,7	0,004 (pT1 vs. pT3a)
pT3a	38	72,3	5,3	61,9 – 82,6	0,321 (pT2 vs. pT3a) 0,518 (pT1 vs. pT2)

Tabelle 34: Gesamtüberleben von Patienten mit mäßig komplexen Läsionen anhand des pT-Stadiums

Bei Patienten mit hoch komplexen Läsionen werden signifikante Überlebensunterschiede beobachtet. Hier weisen Patienten mit einem pT1-Tumor ein signifikant ( $p<0,001$ ) längeres Überleben als Patienten mit einem pT3a-Tumor auf. Des Weiteren haben Patienten mit einem pT2-Tumor ein signifikant längeres Überleben ( $p=0,037$ ) als Patienten mit einem pT3a-Tumor. In der Gruppe der Patienten mit hoch komplexen Läsionen zeigen sich keine signifikanten ( $p=0,183$ ) Unterschiede im Überleben zwischen pT1a- und pT1b-Tumoren. Wie die Auswertung in Tabelle 35 zeigt, sind keine Mittelwerte des Gesamtüberlebens vorhanden, da alle Fälle zensiert wurden.

Faktor	n	MW	SF	KI	Log-Rank
pT1a	26	Alle Fälle wurden zensiert			0,013 (overall)
pT1b	24				0,183 (pT1a vs. pT1b)
pT2	8				0,037 (pT2 vs. pT3a)
pT3a	11				<0,001 (pT1 vs. pT3a) 0,393 (pT1 vs. pT2)

Tabelle 35: Gesamtüberleben von Patienten mit hoch komplexen Läsionen anhand des pT-Stadiums

### Gesamtüberleben in Zusammenhang von pT1a-Tumoren und der RNS-Gruppe

Betrachtet man das Überleben der Patienten mit einem pT1a-Tumor, zeigen sich signifikante Ergebnisse ( $p=0,004$ ) im tumorunspezifischen Überleben. Patienten mit pT1a-Tumoren, die der Gruppe der hoch komplexen Läsion zugeordnet werden, überleben im Durchschnitt 72,9 Monate. 25,5 Monate länger überleben Pa-

tienten mit pT1a-Tumoren, die der Gruppe der mäßig komplexen Läsionen zuge-  
teilt werden. Patienten mit pT1a-Tumoren, die in die Gruppe der niedrig komple-  
xen Läsionen fallen, zeigen mit 107,9 Monaten das längste tumorunspezifische  
Überleben, siehe Tabelle 36 und 37.

Faktor	n	MW	SF	KI	Log-Rank
hoch komplex	26	72,9	9,5	54,3-91,4	0,004 (overall)
mäßig komplex	133	98,4	2,5	93,4 – 103,4	0,041(mäßig vs. niedrig)
niedrig komplex	107	107,2	1,8	103,6 – 110,8	<0,001 (hoch vs. niedrig) 0,061 (hoch vs. mäßig)

Tabelle 36: Gesamtüberleben von Patienten mit pT1a-Tumoren: RNS-Gruppe

Faktor	n	MW	SF	KI	Log-Rank
hoch komplex	26	78,6	9,1	60,8 – 96,4	0,022 (overall)
mäßig komplex	133	103,5	1,9	99,7 – 107,4	0,033 (hoch vs. mäßig)
niedrig komplex	107	107,2	1,8	1043,5–110,8	0,006 (hoch vs. niedrig) 0,410 (mäßig vs. niedrig)

Tabelle 37: Tumorspezifisches Überleben von Patienten mit pT1a-Tumoren: RNS-Gruppe

### Gesamtüberleben in Zusammenhang von pT1b-Tumoren und der RNS-Gruppe

Ähnlich signifikante Ergebnisse ( $p=0,019$ ) erbringt die Analyse, die das Überle-  
ben von Patienten mit pT1b-Tumoren untersucht. Die detaillierte Auswertung ge-  
ben Tabelle 38 (Gesamtüberleben) und Tabelle 39 (tumorspezifisches Überle-  
ben) wieder. Am längsten überleben Patienten mit einem pT1b-Tumor, die der  
RNS-Gruppe der niedrig komplexen Läsionen zugeordnet wird. Das Überleben  
ist signifikant länger als von Patienten mit mäßig ( $p=0,006$ ) oder hoch ( $p=0,047$ )  
komplexen Läsionen.

Faktor	n	MW	SF	KI	Log-Rank
hoch komplex	24	79,4	5,4	68,9 – 89,9	0,019 (overall)
mäßig komplex	89	93,7	4,4	85,1 – 102,3	0,006 (mäßig vs. niedrig)
niedrig komplex	57	112,8	1,7	109,5 – 116,1	0,047 (hoch vs. niedrig) 0,517 (hoch vs. mäßig)

Tabelle 38: Gesamtüberleben von Patienten mit pT1b-Tumoren: RNS-Gruppe

Faktor	n	MW	SF	KI	Log-Rank
--------	---	----	----	----	----------

hoch komplex	24	79,4	5,4	68,8 – 89,9	0,045 (overall)
mäßig komplex	89	97,3	3,7	90,1 – 104,5	0,597 (hoch vs. mäßig)
niedrig komplex	57	112,8	1,7	109,5 – 116,1	0,047 (hoch vs. niedrig) 0,014 (mäßig vs. niedrig)

*Tabelle 39: Tumorspezifisches Überleben von Patienten mit pT1b-Tumoren: RNS-Gruppe*

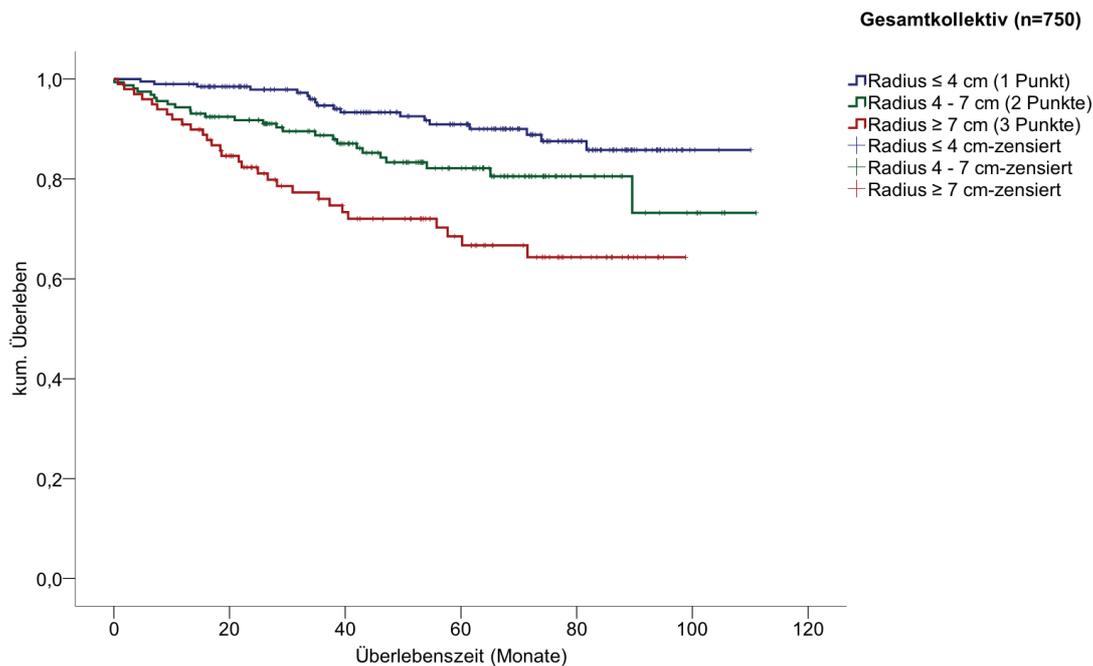
### **Tumorgrößengruppe**

Vom RNS konnten vier Komponenten nach der Kaplan-Meier-Methode betrachtet werden. Die Tumore wurden hinsichtlich ihrer Größe in 3 Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe umfasst Tumore, die < 4 cm im Radius messen, die zweite Gruppe Tumore mit einem Radius zwischen 4 cm - 7 cm und die dritte Gruppe Tumoren, die > 7 cm in ihrem größten Radius sind.

Vergleicht man das Gesamtüberleben von Patienten mit Tumoren in den einzelnen Tumorgrößengruppen, zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen den Kurven von >7cm und 4-7cm ( $p < 0,001$ ) und von >7cm und <4cm ( $p < 0,001$ ). Die Überlebensanalyse von Patienten der Tumorgrößengruppe von 4-7cm und <4cm zeigte ebenfalls einen signifikanten Unterschied ( $p = 0,035$ ).

Das durchschnittliche Überleben der Patienten mit einem Tumor, der < 4 cm ist, wurde auf 101,4 Monate berechnet und ist um ca. 27,5 Monate länger als von Patienten mit einem Tumor, der > 7cm ist. Patienten mit einem Tumor, der zwischen 4 cm - 7cm groß ist, überleben im Durchschnitt 93,5 Monate.

Eine 5-JÜR von 67% für Patienten mit Tumoren, die > 7 cm messen, wurde errechnet. 82% der Patienten mit Tumoren, die 4-7cm groß sind und 91% der Patienten mit Tumoren, die <4cm messen, leben nach 5 Jahren. In Abbildung 22 ist das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der R-Komponente in Überlebenskurven abgebildet. Die zugehörige Auswertung des Gesamtüberlebens bzw. des tumorspezifischen Überlebens ist in Tabelle 40 und 41 dargestellt.



No. at risk						
≤ 4 cm	355	322	255	191	70	8
4-7 cm	236	208	157	112	33	9
≥ 7 cm	159	123	94	68	23	2

*Abbildung 22: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der R-Komponente*  
 Dargestellt ist das tumorunspezifische Gesamtüberleben aller Patienten, bei denen ein RNS-Score berechnet wurde (n=750). Hier werden Patienten mit malignen sowie benignen Nierentumoren miteingeschlossen. Die R-Komponente beschreibt die Tumorgöße anhand des maximalen Tumorradius. Die Kaplan-Meier-Kurven weisen signifikante Überlebensunterschiede auf, wobei das beste Überleben Patienten mit einem Nierentumor, dessen Radius ≤ 4 cm ist, haben.

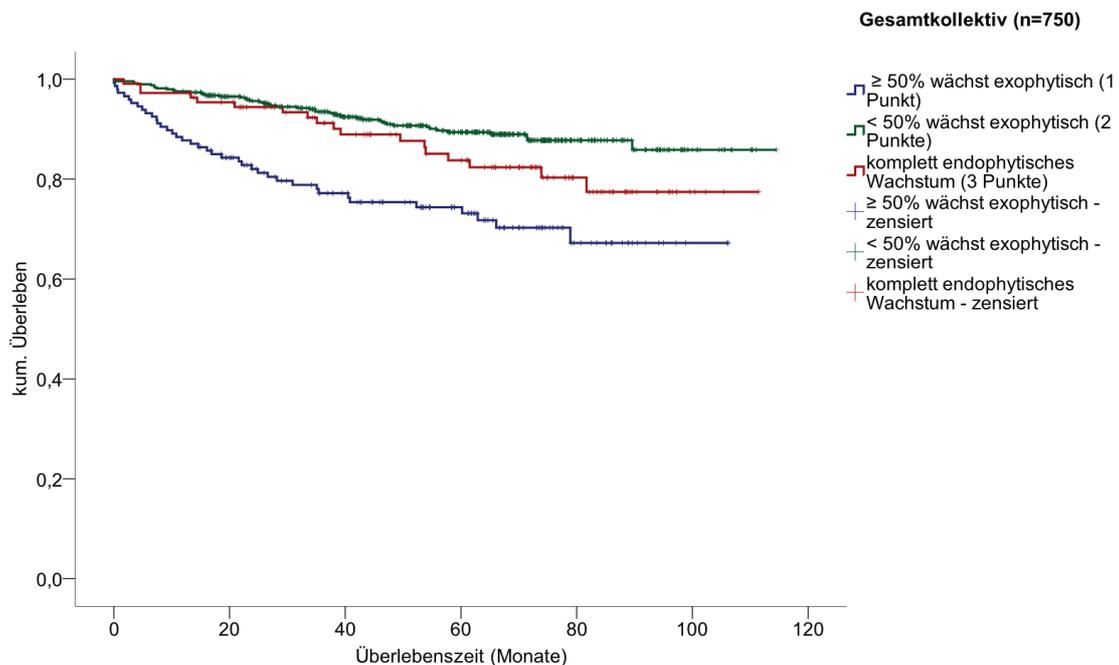
### Exophytisches/endophytisches Wachstum

Des Weiteren wurden die Tumore hinsichtlich ihres exo- und endophytischen Wachstums in 3 Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe umfasst Tumore, bei denen > 50% der Tumormasse exophytisch wachsen. In der zweiten Gruppe finden sich Tumore, bei denen < 50% der Tumormasse exophytisch wachsen. Bei der dritten Gruppe handelt es sich um Tumore, die gänzlich auf die Niere begrenzt wachsen und somit die Organgrenze nicht überschreiten.

Betrachtet man das Überleben dieser 3 Gruppen, zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen >50% exophytisch und <50% exophytisch ( $p < 0,001$ ) und zwischen >50% exophytisch und komplett endophytisch wachsenden Tumoren ( $p = 0,002$ ). Das Überleben unterscheidet sich nicht signifikant ( $p = 0,082$ ) bei komplett endophytisch und <50% exophytisch wachsenden Tumoren.

Das durchschnittliche tumorspezifische Überleben von Patienten mit hauptsächlich

lich exophytisch wachsenden Tumoren ist um 23,4 Monate kürzer, als das Überleben von Patienten mit hauptsächlich endophytisch wachsenden Tumoren. Die längsten Überlebenszeiten mit einem Mittelwert von 104,2 Monaten zeigten Patienten mit komplett endophytisch wachsenden Tumoren, siehe Tabelle 40 und 41.



**No. at risk**

$\geq 50\%$ exophytisches Wachstum	147	115	85	60	20	2
$< 50\%$ exophytisches Wachstum	494	438	343	248	80	14
komplett endophytisches Wachstum	109	100	78	63	28	3

**Abbildung 23: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der E-Komponente**

Hier ist das tumorspezifische Gesamtüberleben von Patienten dargestellt, bei denen ein RNS-Score berechnet wurde (n=750). In den Analysen werden maligne sowie benigne Nierentumore untersucht. Es werden Überlebensvorteile in Abhängigkeit von der E-Komponente des RNS-Scores geprüft. Die E-Komponente beschreibt das endophytische bzw. exophytische Wachstum des Tumors. Die Vergleiche zeigen signifikante Überlebensunterschiede, ausgenommen sind komplett endophytisch und  $< 50\%$  exophytisch wachsende Tumore ( $p=0,082$ ).

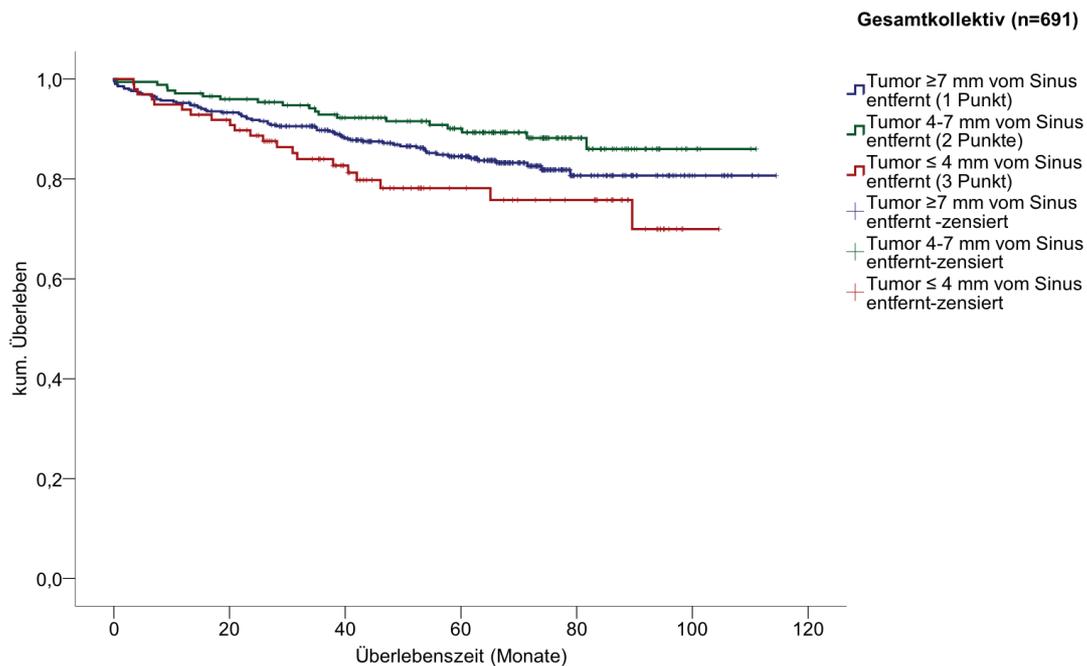
74% der Patienten mit Tumoren, die zu  $> 50\%$  exophytisch wachsen, leben nach 5 Jahren noch. 84% der Patienten mit komplett endophytem Tumorwachstum und 89,5% der Patienten mit Tumoren, die zu  $< 50\%$  exophytisch wachsen sind nach einem Beobachtungszeitraum von 5 Jahren am Leben, siehe Abbildung 23.

## **Sinusnähe**

Die dritte Komponente des RNS ist die Nähe des tiefsten Tumoranteiles zum Sinus der Niere. Hier konnten die Tumore drei Gruppen zugeordnet werden, wobei die erste Gruppe Tumore umfasst, die  $> 7$  mm vom Nierensinus entfernt sind. In der zweiten Gruppe finden sich Tumore, die 4-7 mm vom Sinus entfernt wachsen. Tumore, die sehr nahe am Sinus liegen und  $< 4$  mm Abstand aufweisen, werden der dritten Gruppe zugerechnet.

Das Überleben von Patienten in diesen drei Gruppen wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode berechnet und es zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Kurven von  $< 4$  mm und 4-7 mm ( $p=0,006$ ). Die Überlebenskurven der Patienten in den Gruppen mit  $< 4$  mm Abstand und  $> 7$  mm Abstand zum Sinus zeigten keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,096$ ). Genauso erbrachte der Vergleich der Überlebenskurven von Patienten in den Gruppen mit  $> 7$  mm und 4-7 mm Abstand zum Sinus kein signifikantes Ergebnis ( $p=0,083$ ).

Patienten mit einem Tumor, der  $< 4$  mm Abstand zum Sinus hat, zeigen mit durchschnittlich 85,1 Monaten das kürzeste Überleben. Patienten mit Tumoren, die 4-7 mm oder  $> 7$  mm Abstand zum Sinus aufweisen, weisen ein besseres Überleben auf (101,3 Monate bzw. 98,9 Monate). Die mittleren Überlebenszeiten des Gesamtlebens und tumorspezifischen Überlebens zeigen die Tabellen 40 und 41.



**No. at risk**

$\geq 7$ mm	419	378	309	229	61	14
4-7 mm	174	162	142	115	44	4
$\leq 4$ mm	98	87	57	33	26	1

**Abbildung 24: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der N-Komponente**

Dargestellt ist das tumorunspezifische Gesamtüberleben von Patienten, bei denen ein RNS-Score berechnet wurde (n=691). In die Berechnungen gehen maligne sowie benigne Tumore mit ein. Untersucht wird ein Überlebensunterschied in Abhängigkeit von der N-Komponente des RNS-Scores. Die N-Komponente beschreibt die Nähe des Tumors zum Sinus in mm. Die Kaplan-Meier-Kurven zeigen nur teilweise signifikante Überlebensunterschiede. Das beste Überleben weisen Patienten mit einem Tumor, der 4-7 mm vom Sinus entfernt wächst, auf.

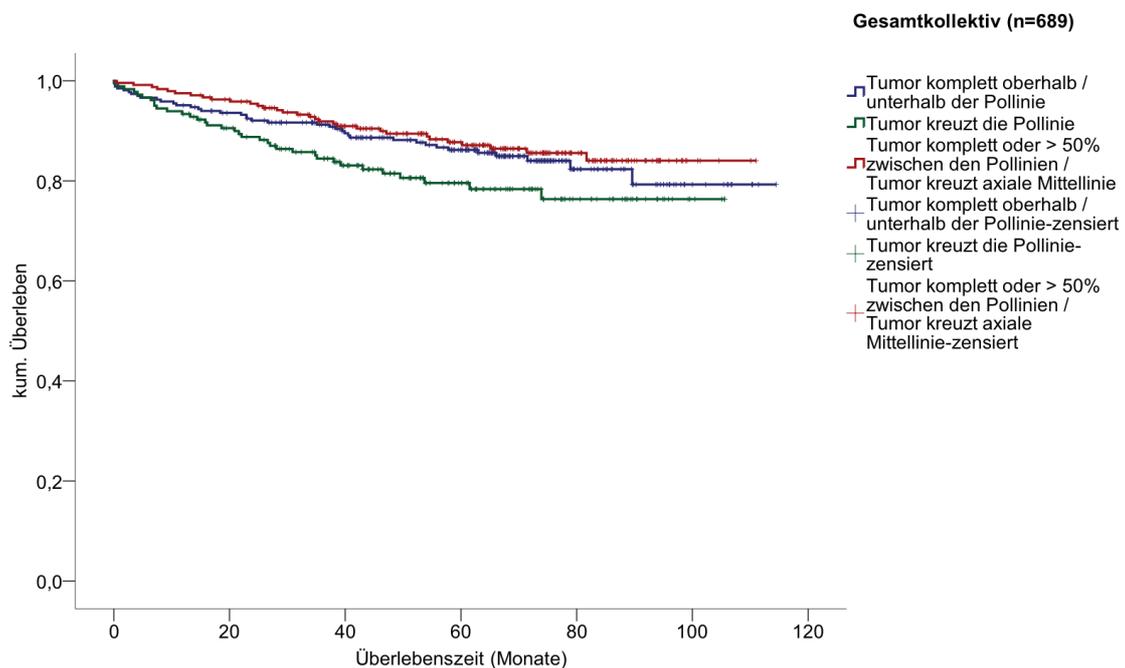
Die schlechteste 5-JÜR (ca. 78%) weisen Patienten mit Tumoren auf, die  $< 4$  mm Abstand zum renalen Sinus aufweisen. 84,5% und 90% der Patienten mit Tumoren, die  $> 7$  mm oder 4-7 mm Abstand aufweisen, leben nach 5 Jahren. In Abbildung 24 sind die 3 Überlebenskurven nach der Kaplan-Meier-Methode dargestellt.

**Pollinie**

Eine weitere Komponente des RNS ist die Lage des Tumors zur Pollinie. Dabei wurden die Tumore in 3 Gruppen eingeteilt. Der ersten Gruppe wurden Tumore zugeordnet, die komplett ober- oder unterhalb der Pollinie lokalisiert sind. Tumore, die eine Pollinie kreuzen sind in der zweiten Gruppe. Tumore, die zwischen den Pollinien lokalisiert sind, die axiale Mittellinie kreuzen oder  $> 50\%$  des Durchmesser zwischen den Pollinien liegen, werden der dritten Gruppe zugeteilt.

Das Überleben der Patienten mit Tumoren in allen drei Gruppen wurde verglichen und es konnte nur ein signifikanter Unterschied im Überleben der Gruppe mit Tumoren, die die Pollinie kreuzen und Tumoren, die komplett oder mit > 50 % innerhalb der Pollinien liegen bzw. die axiale Mittellinie kreuzen gezeigt werden ( $p=0,020$ ).

Das kürzeste Überleben weisen Patienten mit einem Tumor auf, der eine der Pollinien kreuzt und ist im Durchschnitt 87,5 Monate, siehe Abbildung 25, Tabelle 40 und 41.



**No. at risk**

Tumor komplett oberhalb/unterhalb der Pollinie	266	243	203	163	42	10
Tumor kreuzt Pollinie	181	155	115	69	27	3
Tumor komplett oder > 50% zwischen den Pollinien / Tumor kreuzt axiale Mittellinie	242	228	189	144	60	4

*Abbildung 25: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der L-Komponente*

*Hier ist das tumorunspezifische Gesamtüberleben von Patienten abgebildet, bei denen ein RNS-Score berechnet wurde (n=689). Es werden Überlebensunterschiede in Abhängigkeit von der L-Komponente des RNS-Scores untersucht. Die L-Komponente beschreibt die Lage des Tumors in Bezug zur Pollinie. Es zeigte sich lediglich ein signifikantes Ergebnis ( $p=0,020$ ) im Überlebensvergleich zwischen Patienten mit einem Tumor, der die Pollinie kreuzt, und Patienten mit einem Tumor, der komplett oder mit > 50 % innerhalb der Pollinien liegt bzw. die axiale Mittellinie kreuzt.*

Die 5-JÜR von Patienten, die sich hinsichtlich der Tumorage in Relation zur Pollinie unterscheiden, ähneln sich (88%, 86%, 79,5%).

Faktor	n	MW	SF	KI	Log-Rank
<b>Tumorgroße</b>					
> 7 cm	159	73,9	3,9	66,3 – 105,2	<0,001 (overall)
4 – 7 cm	236	93,5	3,2	87,2 – 99,8	<0,001 (<4cm vs. >7cm)
< 4 cm	355	101,4	1,9	97,6 – 105,2	<0,001 (4-7cm vs. >7 cm) 0,035 (4-7cm vs. <4cm)
<b>exophytisches/endophytisches Wachstum</b>					
> 50% exophytisch	147	80,8	3,5	74,0 – 87,6	<0,001 (overall)
< 50% exophytisch	494	104,2	1,4	101,4 – 106,9	<0,001 (<50% vs. >50%)
komplett endophytisches Wachstum	109	96,3	3,2	89,9 – 102,7	0,002 (>50% vs. komplett endophytisch) 0,082 (<50% vs. komplett endophytisch)
<b>Sinusnähe</b>					
> 7 mm	419	98,9	1,8	95,5 – 102,5	0,023 (overall)
4–7 mm	174	101,3	2,1	97,2 – 105,5	0,083 (>7mm vs. 4-7mm)
< 4 mm	98	85,1	3,7	77,8 – 92,4	0,006 (<4mm vs. 4-7mm) 0,096 (>7mm vs. <4mm)
<b>Pollinie</b>					
komplett oberhalb/unterhalb der Pollinie	266	99,7	2,2	93,5 – 104,0	0,052 (overall) 0,087 (komplett oberhalb/unterhalb vs. kreuzen der Pollinie)
Tumor kreuzt Pollinie	181	87,6	2,7	82,2 – 92,9	0,488 (komplett oberhalb/unterhalb vs. zwischen den Pollinien)
komplett zwischen den Pollinien/>50% zwischen den Pollinien/Tumor kreuzt axiale Mittellinie	242	99,6	1,9	95,8 – 103,4	0,020 (kreuzen der Pollinie vs. zwischen den Pollinien)

Tabelle 40: Gesamtüberleben: R-,E-,N-,L-Komponente des RNS

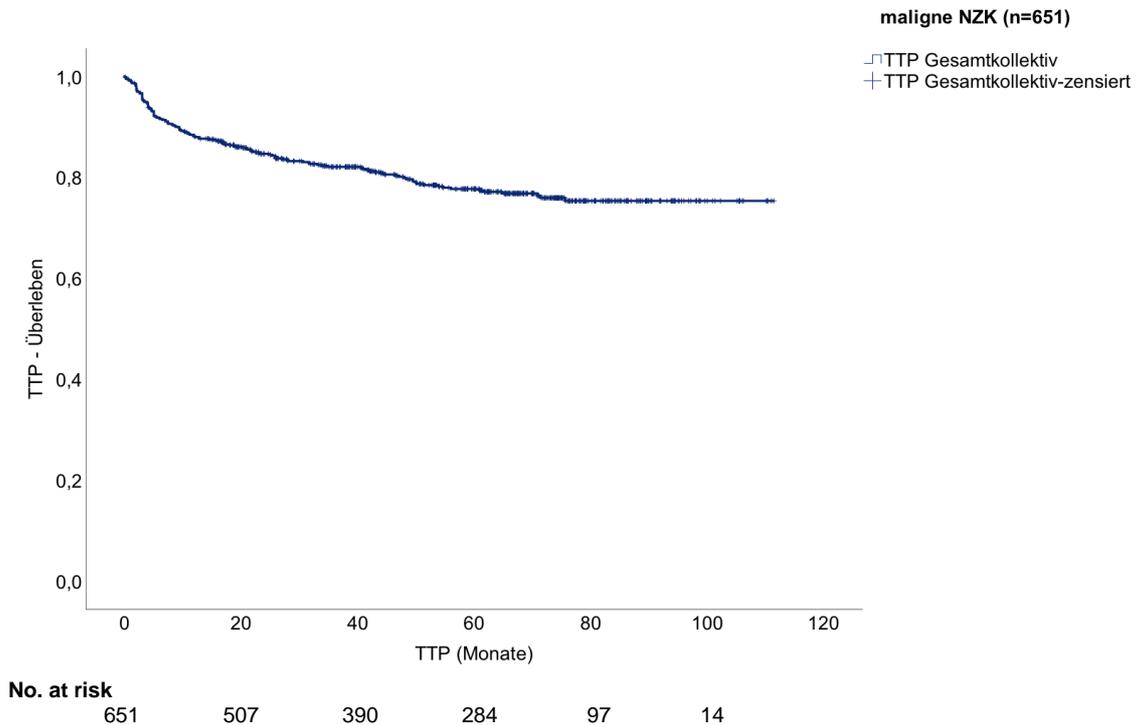
Faktor	n	MW	SF	KI	Log-Rank
<b>Tumorgröße</b>					
> 7 cm	159	85,0	3,2	78,9 – 91,2	<0,001 (overall)
4 – 7 cm	236	103,5	2,1	99,4 – 107,6	<0,001 (<4cm vs. >7cm)
< 4 cm	355	105,9	1,2	103,7 – 108,3	0,001 (4-7cm vs. >7 cm) 0,019 (4-7cm vs. <4cm)
<b>exophytisches/endophytisches Wachstum</b>					
> 50% exophytisch	147	86,3	3,2	79,9 – 92,7	<0,001 (overall) <0,001 (<50% vs. >50%)
< 50% exophytisch	494	106,3	1,3	103,9 – 108,8	0,015 (>50% vs. komplett endophytisch)
komplett endophytisches Wachstum	109	102,1	2,7	96,8 – 107,3	0,533 (<50% vs. komplett endophytisch)
<b>Sinusnähe</b>					
> 7 mm	419	104,2	1,5	101,3 – 107,1	0,009 (overall)
4–7 mm	174	102,4	2,0	98,4 – 106,3	0,662 (>7mm vs. 4-7mm)
< 4 mm	98	86,9	3,6	79,8 – 94,0	0,009 (<4mm vs. 4-7mm) 0,006 (>7mm vs. <4mm)
<b>Pollinie</b>					
komplett oberhalb/unterhalb der Pollinie	266	105,2	1,8	101,7 – 108,7	0,141 (overall) 0,055 (komplett oberhalb/unterhalb vs. kreuzen der Pollinie)
Tumor kreuzt Pollinie	181	91,9	2,5	86,9 – 96,7	0,494 (komplett oberhalb/unterhalb vs. zwischen den Pollinien)
komplett zwischen den Pollinien/>50% zwischen den Pollinien/Tumor kreuzt axiale Mittellinie	242	100,6	1,9	97,0 – 104,3	0,190 (kreuzen der Pollinie vs. zwischen den Pollinien)

Tabella 41: Tumorspezifisches Überleben: R-,E-,N-,L-Komponente des RNS

#### 4.3.11 Time to progression

Im Rahmen der Überlebensanalyse untersuchten wir die Time to Progression (TTP), die Zeit, die vergeht, bis die Tumorerkrankung systemisch fortschreitet oder der Patient tumorbedingt verstirbt. Hier wurden nur maligne Tumorerkrankungen berücksichtigt. Die mittlere TTP des gesamten Patientenkollektivs berechnet sich auf 89,6 Monate mit einem Standardfehler von 1,6 Monaten. Nach 5 Jahren weisen ca. 77% der Patienten keine Tumorprogression auf. Abbildung

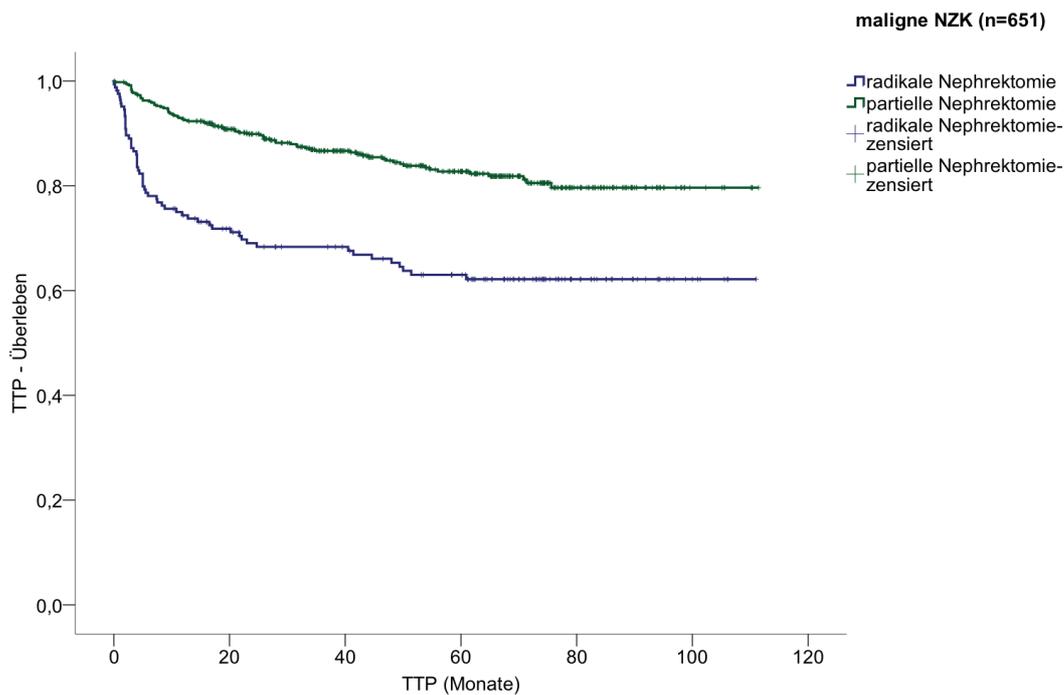
26 stellt die TTP des Gesamtkollektivs dar. Zu beachten ist, dass lediglich Patienten mit einem malignen Tumorgeschehen miteingeschlossen wurden.



*Abbildung 26: TTP des Gesamtkollektivs*  
 Abgebildet ist die time to progression des Gesamtkollektivs (n=651). Hier werden lediglich Patienten mit einem malignen NZK berücksichtigt.

Vergleicht man die TTP der Patienten nach radikaler und nach partieller Nephrektomie, lässt sich ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ) feststellen, wie die Überlebenskurven nach Kaplan-Meier in Abbildung 27 verdeutlichen.

Die mittlere TTP bei Patienten nach partieller Nephrektomie beträgt 94,7 Monate und die mittlere TTP bei Patienten nach radikaler Nephrektomie ist um 20,6 Monate kürzer, siehe Tabelle 42.



No. at risk						
radikal	165	106	90	77	28	6
partiell	486	400	299	206	68	8

*Abbildung 27: TTP in Abhängigkeit von der Nephrektomietechnik*  
 Dargestellt ist die time to progression des Gesamtkollektivs (n=651) in Abhängigkeit von der Nephrektomietechnik. Hier werden lediglich Patienten mit einem malignen NZK berücksichtigt. Der Vergleich der time to progression zeigt ein signifikant ( $p < 0,001$ ) besseres Überleben von Patienten, die partiell nephrektomiert wurden.

Betrachtet man die TTP in Abhängigkeit des TNM-Stadiums zeigen sich signifikante Unterschiede im T-, N- und M-Stadium. Es stellen sich unter anderem signifikante Überlebensunterschiede in der Subgruppenanalyse von Patienten mit pT1a ( $p < 0,001$ ), pT1b ( $p < 0,001$ ) und pT2-Tumoren ( $p = 0,026$ ) im Vergleich mit Patienten mit pT3a-Tumoren dar. Je höher das pT-Stadium ist, desto kürzer ist die TTP. Zwischen pT1a- und pT1b-Tumoren sowie zwischen pT1 und pT2-Tumoren zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in der TTP. Tabelle 43 zeigt die TTP der Subgruppen des pT-Stadiums. Je nach Grading (bis auf G1 und G2), RNS-Gruppe (bis auf niedrig komplexe und mäßig komplexe Läsionen) und Tumormgröße (bis auf  $< 4$  cm und 4-7 cm) zeigen sich signifikante Unterschiede in der TTP.

Keine signifikanten Ergebnisse erbrachte der Vergleich der TTP in Abhängigkeit vom Geschlecht, von der Methode der Nephrektomie und der Histologie (nur signifikanter Unterschied zwischen klarzelligem und chromophobem NZK, siehe Tabelle 42).

Faktor	n	MW	SF	KI	Log-Rank
Gesamtkollektiv	651	89,6	1,7	86,4 – 92,9	
<b>Geschlecht</b>					
männlich	432	84,2	1,9	80,4 – 87,9	0,152
weiblich	219	92,9	2,7	87,6 – 98,3	
<b>Nephrektomie</b>					
radikal	165	74,2	3,9	66,6 – 81,7	<0,001
partiell	486	94,7	1,7	91,4 – 98,1	
<b>Methode</b>					
Herkömmliche Methode	65	91,8	4,6	82,7 – 100,8	0,350
Methode n. Staehler	421	81,5	1,5	78,7 – 84,4	
<b>R.E.N.A.L.-Nephrometry-Score-Gruppe</b>					
Hoch komplex	81	68,6	4,7	59,5 – 77,7	0,039 (overall)
Mäßig komplex	318	90,3	2,3	85,8 – 94,7	0,030 (hoch vs. Mäßig komplex)
Niedrig komplex	249	92,1	2,5	87,2 – 97,0	0,014 (hoch vs. Niedrig komplex) 0,679 (mäßig vs. Niedrig komplex)
<b>Histologie</b>					
ccRCC	460	88,4	1,9	84,9 – 92,7	0,080 (overall) 0,626 (ccRCC vs. pRCC)
pRCC	105	83,9	3,6	77,0 – 90,9	0,026 (ccRCC vs. chRCC)
chRCC	42	99,2	3,5	92,4 – 106,0	0,057 (pRCC vs. chRCC)
<b>pT nach TNM</b>					
pT1	436	97,4	1,7	94,1 – 100,6	<0,001 (overall) 0,104 (pT1 vs. pT2)
pT2	59	79,8	4,9	70,3 – 89,4	<0,001 (pT1 vs. pT3)
pT3	132	64,5	4,3	56,1- 72,8	<0,001 (pT1 vs. pT4)
pT4	8	27,4	9,2	9,4 – 45,5	0,007 (pT2 vs. pT3) 0,007 (pT2 vs. pT4) <0,001 (pT3 vs. pT4)
<b>pN nach TNM</b>					
pN0/pNx	611	90,8	1,7	87,5 – 94,0	<0,001
pN1/pN2	23	53,4	10	32,9 – 73,8	
<b>pM nach TNM</b>					
pM0/pMx	578	94,1	1,6	90,9 – 97,2	<0,001
pM1	55	36,2	5,5	25,5 – 46,9	
<b>Grading</b>					
G1	89	98,8	3,3	92,3 – 105,4	<0,001 (overall) 0,184 (G1 vs. G2)
G2	406	93,8	1,9	90,1 – 97,6	<0,001 (G1 vs. G3)

G3	108	61,1	4,8	51,7 – 70,5	<0,001 (G2 vs. G3)
<b>Tumorgroße</b>					
> 7 cm	144	70,8	3,9	63,0 – 78,6	<0,001 (overall)
4 – 7 cm	209	91,3	2,7	85,9 – 96,8	<0,001 (>7cm vs. 4-7cm)
< 4 cm	290	96,9	2,1	92,8 – 100,9	<0,001 (>7cm vs. <4cm) 0,117 (4-7cm vs. <4cm)

Tabelle 42: TTP

Subgruppen vom T-Stadium	n	MW	SF	KI	Log-Rank
pT1a	249	97,7	2,2	93,5 – 101,9	0,661 (pT1a vs. pT1b)
pT1b	165	95,6	2,8	90,0 – 101,2	
pT2	59	79,8	4,9	70,3 – 89,4	0,105 (pT1a vs. pT2)
pT3a	76	58,9	4,8	49,6 – 68,3	<0,001 (pT1a vs. pT3a) 0,236 (pT1b vs. pT2) <0,001 (pT1b vs. pT3a) 0,026 (pT2 vs. pT3a)

Tabelle 43: TTP der Subgruppen des T-Stadiums nach TNM

## 4.4 Partielle Nephrektomie: Vergleich der herkömmlichen Methode und der Methode n. Staehler

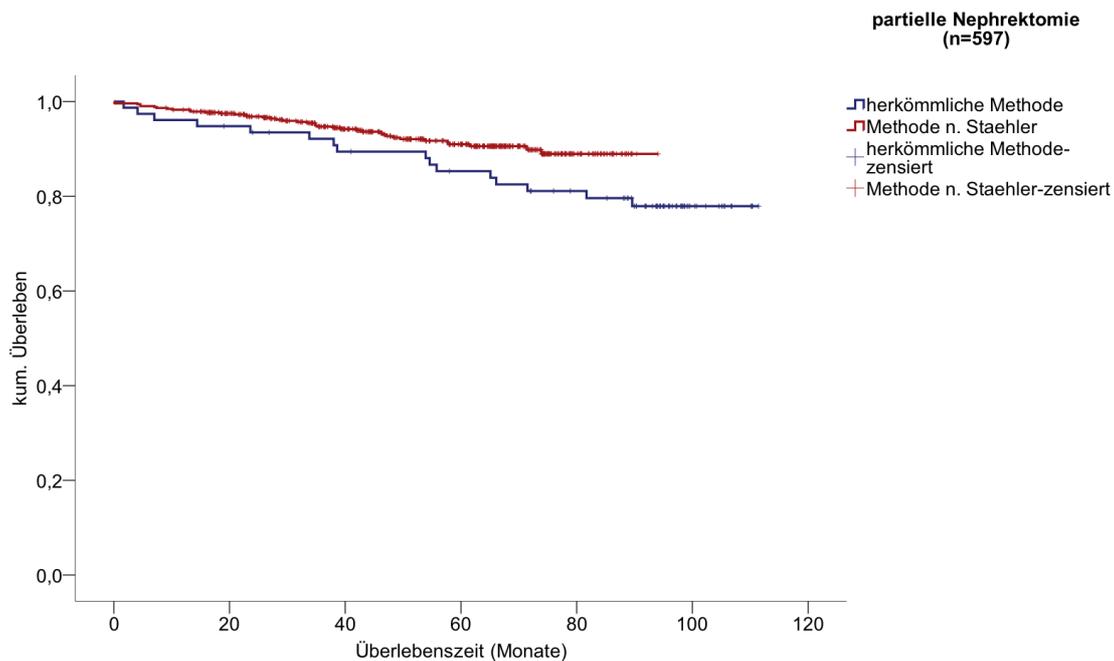
### 4.4.1 Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben der Patienten, die anhand der Methode n. Staehler operiert wurden, beträgt 87,9 Monate mit einem Standardfehler von 0,9 Monaten. Von den 520 Patienten, die nach dieser Methode operiert wurden, verstarben im Beobachtungszeitraum 40 Patienten.

Die 5-JÜR beläuft sich auf ca. 91 %. Die 10-JÜR ist noch nicht gegeben, da der Untersuchungszeitraum zu kurzgefasst ist, jedoch lässt sich eine 7-JÜR von ca. 88,7% berechnen.

Von den 77 Patienten, die nach der herkömmlichen OP-Methode operiert wurden, waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung 16 verstorben. Die 5-JÜR und die 7-JÜR lassen sich hierbei auf 85% bzw. auf 79% berechnen.

Abbildung 28 stellt die Überlebenskurven der partiell nephrektomierten Patienten dar, die anhand der herkömmlichen Methode oder mittels der Methode n. Staehler operiert wurden. Die zugehörigen mittleren Überlebenszeiten inkl. Standardabweichung, KI und Todesfälle sind in Tabelle 44 bis 47 dargestellt.



**No. at risk**

herkömmlich	77	71	65	60	53	12
n. Staehler	520	466	347	229	46	0

*Abbildung 28: Gesamtüberleben: Operationsmethode*

Dargestellt ist das tumorunspezifische Gesamtüberleben von Patienten, (maligne und benigne Tumore), die partiell nephrektomiert wurden (n=597). Man sieht den Überlebensvergleich anhand der Operationsmethode der partiellen Nephrektomie. Ein signifikant ( $p=0,048$ ) besseres Überleben stellen Patienten dar, die mittels der Methode n. Staehler operiert wurden im Vergleich mit der herkömmlichen Operationsmethode.

Betrachtet man von den 520 Patienten jedoch lediglich diejenigen mit einer malignen Tumorerkrankung wurden 421 Patienten operiert und es verstarben 38 Patienten. Hierbei ist die 5-JÜR 89% und die 7-JÜR 87%.

Methoden	Patienten	n	Todesfälle	Mittlere ÜZ	SF	KI
Methode n. Staehler	Alle Patienten	520	40	87,9	0,9	86,1 – 89,7
Methode n. Staehler	Nur maligne	421	38	86,7	1,4	84,9 – 88,9

*Tabelle 44: Gesamtüberleben: Methode n. Staehler*

Methoden	Patienten	n	Todesfälle	Mittlere ÜZ	SF	KI
Methode n. Staehler	Alle Patienten	520	35	88,7	0,9	86,9 – 90,4
Methode n. Staehler	Nur maligne	421	33	87,7	1,1	85,6 – 89,8

*Tabelle 45: Tumorspezifisches Überleben: Methode n. Staehler*

Method	Patienten	n	Todesfälle	Mittlere ÜZ	SF	KI
Herkömmliche Methode	Alle Patienten	77	16	96,8	3,5	89,9 – 103,7
Herkömmliche Methode	Nur maligne	65	16	93,9	4,1	85,9 – 101,9

*Tabelle 46: Gesamtüberleben: herkömmliche partielle Nephrektomie*

Method	Patienten	n	Todesfälle	Mittlere ÜZ	SF	KI
Herkömmliche Methode	Alle Patienten	77	8	102,9	2,9	97,2 – 108,6
Herkömmliche Methode	Nur maligne	65	8	101,2	3,5	94,5 – 107,9

*Tabelle 47: Tumorspezifisches Überleben: herkömmliche partielle Nephrektomie*

#### 4.4.2 Time to progression

Die Time-to-Progression der OP-Methode n. Staehler wird auf 81,5 Monate mit einem Standardfehler von 1,5 Monaten geschätzt. Bei der herkömmlichen OP-Methode beträgt die TTP 91,8 Monate mit einem Standardfehler von 4,6 Monaten.

### 4.5 COX-Regressionsanalyse

#### 4.5.1 Univariate Analyse

Um zu zeigen, ob ein Merkmal und vor allem welche Ausprägung eines Merkmals Einfluss auf das Überleben der Patienten hat, wurde eine univariate COX-Regressionsanalyse durchgeführt. Metrisch skalierte Merkmale wurden in verschiedene Gruppen eingeteilt.

Beim Alter der Patienten, wurden zwei Gruppen erstellt: < 60 und > 60 Lebensjahre. Die OP-Dauer wird eine Gruppe eingeteilt, die < 1:40 h dauerte und in eine Gruppe die > 1:40 h dauerte. Beim Blutverlust stellt die Gruppe mit < 175 ml Blutverlust die Referenzgruppe dar. Operationen mit < 12,5 min Klemmzeit werden mit Operationen, bei denen eine Klemmzeit von > 12,5 min auftrat, verglichen.

Es zeigt sich ein signifikantes Ergebnis beim Alter der Patienten ( $p=0,007$ ). Das Risiko, nach der Operation zu versterben, ist ca. 3,1-mal höher bei Patienten, die

älter als 60 Lebensjahre zum Zeitpunkt der Operation waren. Patienten mit einem ECOG-Status von > 0, versterben 4,3-mal häufiger als Patienten mit einem ECOG-Status von 0. Dieses Ergebnis ist ebenfalls signifikant ( $p < 0,001$ ). Das Geschlecht und das Vorhandensein einer Einzelniere werden als Faktoren angesehen, die das Überleben nicht beeinflussen, siehe Tabelle 48.

Merkmal	Referenz	Log-Rank	HR	KI (95%)	SF
<b>Geschlecht</b>	männlich	0,124	0,580	0,290 – 1,162	0,354
<b>Alter</b>	≤ 60 Jahre	0,007	3,075	1,360 – 6,953	0,416
<b>ECOG</b>	Wert 0	<0,001	4,303	2,041 – 9,070	0,380
<b>Einzelniere</b>	keine	0,192	2,546	0,614 – 10,560	0,726

Tabelle 48: Univariate Cox-Regressionsanalyse: Patientenbezogene Daten

Die Merkmale Zugangsweg und Komplikationen ergaben signifikante Ergebnisse ( $p = 0,016$  bzw.  $p = 0,020$ ).

Das Risiko zu versterben ist bei Patienten, bei denen der transabdominale Zugangsweg gewählt wurde, höher als bei Patienten, die über die Flanke operiert wurden. Ein Patient, bei dem es zu einer Komplikation kam, hat ein 3,4-fach höheres Risiko zu versterben, als ein Patient bei dem es zu keiner Komplikation kam. Die Auswertung der univariaten Analyse der OP-bezogenen Daten stellt Tabelle 49 dar.

Merkmal	Referenz	Log-Rank	HR	KI (95%)	SF
<b>Dauer (h)</b>	< 1:40	0,120	1,678	0,874 – 3,223	0,333
<b>Zugangsweg</b>	transabd.	0,016	0,443	0,228 – 0,859	0,338
<b>Blutverlust</b>	< 175 ml	0,088	1,766	0,920 – 3,390	0,333
<b>Klemmzeit</b>	< 12,5 min	0,254	0,696	0,373 – 1,297	0,318
<b>Komplikation</b>	keine	0,020	3,428	1,218 – 9,650	0,528
<b>Adrenektomie</b>	keine AE	0,146	2,397	0,739 – 7,778	0,601
<b>LAE</b>	Keine LAE	0,114	4,970	0,680 – 36,317	1,015

Tabelle 49: Univariate Cox-Regressionsanalyse: OP-bezogene Daten

Das Risiko zu Versterben ist bei Patienten mit einem papillären NZK um das ca. 2,1-fache erhöht im Vergleich zu Patienten mit einem klarzelligen NZK.

Ebenfalls ist das Risiko zu versterben um das 2,1-fache erhöht, wenn der Patient einen Tumor im pT2-, pT3- oder pT4-Stadium aufweist. Das Überleben ist signifikant besser von Patienten mit einem pT1-Stadium.

Ein weiterer Risikofaktor stellt der RNS dar. Patienten mit Tumoren mit einem

RNS von mäßig komplexen oder hoch komplexen Läsionen weisen ein 2,3-fach erhöhtes Risiko zu versterben auf als Patienten mit Tumoren mit einem RNS von niedrig komplexen Läsionen. Dies veranschaulicht Tabelle 50.

Merkmal	Referenz	Log-Rank	HR	KI (95%)	SF
<b>Lage</b>	links	0,560	1,203	0,645 – 2,244	0,32
<b>Cava-Zapfen</b>	kein Cavazapfen	0,826	0,049	0,00 – 2,274 E+10	13,7
<b>Tumorgröße</b>	≤ 4cm	0,067	1,799	0,960 – 3,369	0,32
<b>Histologie</b>	ccRCC	0,037	2,048	1,043 – 4,023	0,34
<b>pT nach TNM</b>	pT1	0,038	2,16	1,043 – 4,471	0,37
<b>pN nach TNM</b>	N0 / Nx	<0,001	14,98	3,571 – 62,84	0,73
<b>pM nach TNM</b>	M0 / Mx	<0,001	5,759	2,403 – 13,80	0,45
<b>Grading</b>	G1/G2	0,066	2,295	0,945 – 5,573	0,45
<b>R-Status</b>	R0	0,085	1,504	0,945 – 2,395	0,24
<b>RNS-Gruppe</b>	niedrig komplex	0,026	2,329	1,108 – 4,895	0,38

Tabelle 50: Univariate Cox-Regressionsanalyse: Tumorbezogene Daten

#### 4.5.2 Multivariate Analyse

Um zu ermitteln, welche Einflussfaktoren gleichzeitig eine Wirkung auf das Überleben haben, wird die multivariate Cox-Regressionsanalyse verwendet. Dadurch kann man ein mögliches Zusammenspiel verschiedener Risikofaktoren beobachten.

Die Zusammenschau der 4 Risikofaktoren Geschlecht, Alter, ECOG-Score und Vorhandensein einer Einzelniere zeigt ein signifikantes Ergebnis. Vor allem Patienten, die älter sind als 60 Lebensjahre und einen ECOG-Index Wert von > 1 aufweisen, versterben signifikant häufiger als andere Patienten, siehe Tabelle 51.

Merkmal	Referenz	Log-Rank	HR	KI (95%)	SF
<b>Geschlecht</b>	männlich	0,304	0,683	0,331 – 1,412	0,37
<b>Alter</b>	≤ 60 Jahre	0,012	3,059	1,275 – 7,337	0,45
<b>ECOG</b>	Wert 0	<0,001	4,035	1,900 – 8,570	0,38
<b>Einzelniere</b>	keine	0,331	2,038	0,485 – 8,558	0,71

Tabelle 51: Multivariate Cox-Regressionsanalyse: Patientenbezogene Daten

Werden operationsbezogene Daten im Zusammenspiel betrachtet, stellt sich nur das Auftreten von Komplikationen als potenzieller Risikofaktor heraus, siehe Tabelle 52.

<b>Merkmal</b>	<b>Referenz</b>	<b>Log-Rank</b>	<b>HR</b>	<b>KI (95%)</b>	<b>SF</b>
<b>Dauer</b>	<1:40	0,469	1,299	0,640 – 2,636	0,36
<b>Zugangsweg</b>	transabd.	0,116	0,564	0,277 – 1,151	0,36
<b>Blutverlust</b>	<175 ml	0,115	1,722	0,875 – 3,386	0,35
<b>Klemmzeit</b>	<12,5 min	0,112	0,595	0,314 – 1,130	0,33
<b>Komplikation</b>	keine Kompl.	0,047	3,007	1,015 – 8,904	0,55
<b>Adrenektomie</b>	keine AE	0,460	1,601	0,459 – 5,580	0,64
<b>LAE</b>	Keine LAE	0,165	4,157	0,555 – 31,123	1,03

*Tabelle 52: Multivariate Cox-Regressionsanalyse: OP-bezogene Daten*

Die Auswertung der multivariaten Cox-Regressionsanalyse im Hinblick auf tumorbezogene Daten ist in Tabelle 53 dargestellt. Unter den tumorspezifischen Merkmalen werden die Histologie des NZK und das Vorliegen von Fernmetastasen als Risikofaktoren beschrieben. Patienten mit einem papillären NZK, das zusätzlich Fernmetastasen aufweist, haben ein signifikant schlechteres Überleben.

<b>Merkmal</b>	<b>Referenz</b>	<b>Log-Rank</b>	<b>HR</b>	<b>KI (95%)</b>	<b>SF</b>
<b>Lage</b>	links	0,874	1,062	0,505 – 2,232	0,38
<b>Cava-Zapfen</b>	kein Cavazapfen	0,981	0,000	0,00-0,00	422,1
<b>Tumorgroße</b>	≤ 4cm	0,074	2,059	0,932 -4,551	0,41
<b>Histologie</b>	ccRCC	0,009	2,770	1,292 – 5,938	0,39
<b>pT nach TNM</b>	pT1	0,915	0,949	0,359 – 2,505	0,5
<b>pN nach TNM</b>	N0 / Nx	0,239	3,676	0,422 – 32,049	1,11
<b>pM nach TNM</b>	M0 / Mx	0,002	4,694	1,763 – 12,495	0,5
<b>Grading</b>	G1/G2	0,506	1,411	0,511 – 3,901	0,52
<b>R-Status</b>	R0	0,624	1,505	0,294 – 7,704	0,83
<b>RNS-Gruppe</b>	niedrig komplex	0,066	2,518	0,941 – 6,734	0,5

*Tabelle 53: Multivariate Cox-Regressionsanalyse: Tumorbezogene Daten*

## 5 Diskussion

### 5.1 Radikale und partielle Nephrektomie

In der komparativen Statistik, die die partielle und radikale Nephrektomie untersucht, zeigten sich signifikante Unterschiede hinsichtlich OP-Dauer, Tumorgöße, Klemmzeit und Kreatinin-Werten, die prä- und postoperativ sowie bei der telefonischen Patienten-Rekrutierung erfragt wurden.

Die Operationsdauer konnte mittels partieller Nephrektomie um durchschnittlich 50 min gekürzt werden, wobei die Klemmzeiten um ca. 9,2 min länger waren. Die in partieller Nephrektomie operierten Tumore waren um ca. 4 cm kleiner. Alle drei Kreatinin-Werte waren bei Patienten vor und nach partieller Nephrektomie niedriger. Da die Kreatinin-Werte oft herangezogen werden, um eine Aussage zur Nierenfunktion zu machen, lassen unsere Ergebnisse darauf schließen, dass die Nierenfunktion durch die partielle Nephrektomie verbessert werden kann.

In unseren Analysen zeigt sich, dass das Gesamtüberleben und das tumorspezifische Überleben von Patienten nach partieller Nephrektomie signifikant besser ist als von Patienten nach radikaler Nephrektomie ( $p < 0,001$ ). Nach einer radikalen Nephrektomie war die durchschnittliche Überlebenszeit 82,5 Monate (KI: 75,3 – 89,6). Patienten lebten nach einer partiellen Nephrektomie 101,7 Monate (KI: 99,3 – 104,2), also durchschnittlich 19,3 Monate länger.

Betrachtet man die TTP, ist ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ) zwischen partieller und radikaler Nephrektomie zu sehen. Insgesamt ist die mittlere TTP bei Patienten nach radikaler Nephrektomie um 20,6 Monate kürzer. Dies ist unter anderem dadurch zu erklären, dass Tumore, die radikal nephrektomiert werden, häufig größer und lokal fortgeschritten sind. Dieses Ergebnis wird auch durch die Subgruppenanalyse des pT-Stadiums bestätigt. Hier zeigt sich, dass die TTP mit der Größe des pT-Stadiums abnimmt.

Die 5-JÜR nach radikaler Nephrektomie liegt bei ca. 68% und nach partieller Nephrektomie bei ca. 90%. In der Subgruppenanalyse zeigte die partielle Nephrektomie einen Überlebensvorteil im pT3a-Stadium.

Huang et al. zeigte 2006 (37), dass Patienten mit kleinen kortikalen Tumoren (<

4 cm) nach radikaler Nephrektomie ein höheres Risiko für postoperative chronische Niereninsuffizienz aufweisen als nach partieller Nephrektomie. Das heißt, dass eine radikale Nephrektomie als signifikanter Risikofaktor für die Entstehung von chronischer Niereninsuffizienz gewertet werden kann. Die chronische Niereninsuffizienz wird wiederum als unabhängiger Risikofaktor für Komorbiditäten und verfrühtes Versterben angesehen (37). Auch Go et al. zeigte den Zusammenhang von reduzierter eGFR im Rahmen von chronischer Niereninsuffizienz und dem erhöhten Risiko der Entstehung von kardiovaskulären und metabolischen Erkrankungen und dem verfrühten Versterben (58).

MacLennan gibt 2012 die evidenzbasierte Empfehlung ab, lokalisierte NZK (< 4 cm) aufgrund von Patienten- und Tumoreigenschaften partiell zu nephrektomieren. Das Gesamtüberleben und das tumorspezifische Überleben nach partieller Nephrektomie war signifikant länger, wenn der Tumor < 4 cm misst. Dieser Überlebensvorteil ist unabhängig vom chirurgischen Zugang (offen oder laparoskopisch). Befällt der Tumor die ipsilaterale Nebenniere nicht, wird eine präventive Adrenalektomie nicht empfohlen. Unklar zu diesem Zeitpunkt war, ob bei lokalisierten Tumoren eine Lymphadenektomie durchgeführt werden soll. Für Tumore > 4 cm konnte die partielle Nephrektomie keinen Überlebensvorteil aufweisen. Rezidivraten und das Auftreten von Fernmetastasen waren nach partieller und radikaler Nephrektomie ähnlich. Es wurden randomisiert-kontrollierte oder quasi-randomisiert-kontrollierte Studien, prospektive Beobachtungsstudien, kontrollierte retrospektive matched-pair Studien und Vergleichsstudien von definierten Datenbanken untersucht, um zu dieser Erkenntnis zu gelangen (59).

Danach stellte MacLennan et al. (60) ebenfalls 2012 den Vergleich zwischen partieller und radikaler Nephrektomie bei lokalisierten Tumoren in Bezug auf perioperative Ergebnisse und die Lebensqualität an. Es zeigte sich, dass durch die partielle Nephrektomie unabhängig vom Operationsverfahren und dem Zugangsweg die postoperative Nierenfunktion und die Lebensqualität besser war. Bei der radikalen Nephrektomie zeigt die laparoskopische Technik bessere perioperative Ergebnisse als die offene Technik. Der Zugangsweg der laparoskopischen radikalen Nephrektomie stellt keinen Risikofaktor für einen schlechten perioperativen Outcome dar. Werden Tumore operiert, bei welchen eine partielle Nephrektomie technisch nicht durchführbar ist (z.B. > 4 cm), zeigen sich vergleichbare Ergeb-

nisse bei der laparoskopischen radikalen Nephrektomie und alternativen Operationsverfahren (manuell-assistiert, roboter-assistiert oder laparoskopische Einzelzugangschirurgie) in Bezug auf perioperative Ergebnisse und Lebensqualität. Um eine Entscheidung in der Therapiefindung zu treffen, sollte neben den onkologischen Ergebnissen jedenfalls auch der perioperative Outcome und die Lebensqualität eine Rolle spielen (60).

Hingegen konnte in der 2013 veröffentlichten randomisiert-kontrollierten multizentrischen 30904-Studie der EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) jedoch kein Überlebensvorteil (Gesamtüberleben, OS) der partiellen Nephrektomie gegenüber der radikalen Nephrektomie von kleinen Tumoren (< 5 cm) bei gesunder kontralateraler Niere gezeigt werden. Die Patienten wurden in zwei Gruppen randomisiert, wobei in 273 Fällen eine radikale Nephrektomie und in 268 Fällen eine partielle Nephrektomie durchgeführt wurde. Hinsichtlich Morbidität zeigte die Studie einen Vorteil der radikalen Nephrektomie, wobei die partielle Nephrektomie bessere Ergebnisse in Bezug auf die Nierenfunktion zeigte. Die partielle Nephrektomie konnte zwar das Auftreten einer leichten (eGFR <60) und moderaten Niereninsuffizienz (eGFR <30) senken, jedoch zeigte sich eine nahezu gleiche Inzidenz von Nierenversagen (eGFR <15) bei partieller und radikaler Nephrektomie. In diesem Studienkollektiv konnte durch den positiven Einfluss der partiellen Nephrektomie auf die eGFR aber kein Überlebensvorteil erzielt werden. Die 10-JÜR nach radikaler Nephrektomie (81%) ist in dieser Studie besser als bei partieller Nephrektomie (76%), wobei kardiovaskuläre Todesursachen häufiger bei partieller Nephrektomie zu finden waren. Wurden jedoch nur diejenigen Patienten mit NZK ausgewählt, die die klinischen und pathologischen Einschlusskriterien erfüllten, zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Überleben (39).

Aufgrund verschiedener Umstände wird die 30904-Studie der EORTC stark diskutiert:

Einerseits musste die Studie wegen schwacher Rekrutierung verfrüht beendet werden und andererseits kam es zu Protokolländerungen, während die Studie lief. Außerdem war die Studie von statistischen Berechnungen unterpower (61).

Da die 30904-Studie der EORTC einige Fehler aufweist, wollen sogar die Autoren und Studienleiter sie nicht wörtlich interpretieren (62).

Weight et al. kritisiert die Annahme der EROTC-Studie, dass bei den partiellen Nephrektomien im Verlauf häufiger kardiovaskulär bedingte Todesfälle auftraten. Nach dem aktuellen Kenntnisstand sollte jedoch das Gesamtüberleben (OS) nach partieller Nephrektomie besser sein, da in erster Linie das Auftreten von kardiovaskulär bedingten Todesfällen durch diese Operationsart reduziert werden konnte. Es wurden 524 partielle Nephrektomien und 480 radikale Nephrektomien analysiert, wobei die Tumore 4 – 7 cm maßen. Die Analyse zeigte, dass nach radikaler Nephrektomie häufiger ein Nierenfunktionsverlust auftrat. Es konnte ein Zusammenhang zwischen Nierenfunktionsverlust und einem erhöhten Risiko für Herztod (25%) sowie einem erhöhten Risiko für Tod durch andere Ursachen (17%) festgestellt werden. Die postoperative Niereninsuffizienz, die signifikant häufiger nach radikaler Nephrektomie auftritt, wird also als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Todesursachen und den Tod durch andere Ursachen angesehen (63), (62).

Crepel et al. (64) untersuchte 2010 in einer populationsbasierten Kohorte den Effekt der partiellen und radikalen Nephrektomie auf größere NZK. 275 partielle Nephrektomien und 2866 radikale Nephrektomien bei T1bN0M0-NZK (4 – 7 cm) wurden untersucht und gematched auf das Patientenalter, Operationsjahr, Tumorgöße und Fuhrman-Grad. Es zeigte sich, dass die partielle Nephrektomie eine gleichwertige Therapie von T1bN0M0-Tumoren neben der radikalen Nephrektomie darstellt. Da sich kein signifikanter tumorspezifischer Überlebensvorteil einer der Operationsarten zeigte, sollen die partielle und radikale Nephrektomie in gleicher Weise dem Patienten mit T1bN0M0-Tumoren empfohlen werden (64).

Ob bei größeren Tumoren (T1b/T2a) und gesunder kontralateraler Niere eine partielle Nephrektomie von Vorteil ist, diskutiert auch Weight et al. (62). Den größeren Tumoren wird ein höheres onkologisches Potenzial zugeschrieben. Außerdem haben diese Tumore schon häufig viel Nierenparenchym durch Tumorgeewebe ersetzt und daher kann bei der partiellen Nephrektomie weniger Nierenparenchym erhalten werden. Ob in diesen Fällen eine radikale oder eine partielle Nephrektomie die Morbidität im Verlauf der Therapie vermindert und ein optimaler onkologischer Outcome erreicht wird, soll noch geprüft werden. Weight et al. empfiehlt deshalb, eine große randomisierte klinische Studie durchzuführen, um den Vorteil einer partiellen Nephrektomie bei größeren Tumoren zu untersuchen (62).

Weight et al. (62) stellt die Frage, ob durch den Erhalt der Nierenfunktion mittels partieller Nephrektomie ein besseres Langzeitüberleben erzielt werden kann. Da viele der Langzeitstudien keine Daten zur postoperativen Nierenfunktion aufweisen, kann die Frage nicht sicher geklärt werden. Weight et al. stellt aber im Vergleich von tausenden Patienten einen Langzeitüberlebensvorteil der partiellen Nephrektomie fest. Durch die fehlende Randomisierung wird der Vorteil aufgrund von Selektions-Bias und weiteren Confoundern in Frage gestellt. Jedoch konnten bereits zwei Studien, die entwickelt wurden, um die genannten Störfaktoren auszuschalten, den Überlebensvorteil der partiellen Nephrektomie bestätigen (62).

Kim et al. (65) prüfte 2012 aufgrund der stark diskutierten 30904-Studie der EORTC in einer Metaanalyse, die 36 Studien miteinschloss, nochmals die Effektivität der partiellen und radikalen Nephrektomie von lokalisierten Nierentumoren. 31729 partielle Nephrektomien und 9281 radikale Nephrektomien wurden dafür analysiert und das Gesamtüberleben, das tumorspezifische Überleben und die Rate von terminaler Niereninsuffizienz wurden betrachtet. Es zeigte sich hinsichtlich dieser Faktoren ein Vorteil der partiellen Nephrektomie. Das Risiko für tumorspezifisches Versterben konnte um 19%, für tumorspezifisches Versterben um 29% und für postoperative chronische Niereninsuffizienz um 61% gesenkt werden. Jedoch waren die meisten der untersuchten Tumore im T1a-Stadium, für welche die partielle Nephrektomie als Therapie der ersten Wahl bestätigt wurde (65).

Um einen Unterschied im Outcome von größeren Tumoren (T2 Tumore, > 7 cm) zu untersuchen, wurden 122 radikale Nephrektomien und 80 partielle Nephrektomien von T2-Tumoren untersucht. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied der OP-Methoden hinsichtlich Komplikationsrate, Gesamtüberleben, tumorspezifischem Überleben und progressionsfreiem Intervall. Da die Untersuchungen jedoch nur einen medianen Follow-Up Zeitraum von 41,5 Monaten hatten, wird eine weitere randomisierte Untersuchung mit längerem Zeitraum empfohlen. Zusätzlich wurden die T2-Tumore mit RNS < 10 und  $\geq 10$  verglichen. Hier zeigte sich ein kürzeres progressionsfreies Intervall und schlechteres Gesamtüberleben bei Tumoren mit  $\geq 10$  Punkten des RNS. Kopp et al. sieht hier neben dem T-Stadium nach TNM den RNS als prognostischen Faktor für das Überleben (66).

Meskawi et al. (67) untersuchte die partielle und radikale Nephrektomie von T1b-

Tumoren. 16333 Patienten, die zwischen 1988 und 2008 operiert wurden, sind in der Studie miteingeschlossen. Es zeigte sich ein leichter Trend für die partielle Nephrektomie, für die man sich immer häufiger entschied. Insgesamt wurden 2008 aber nur 16 % partiell nephrektomiert. Auffällig ist, dass vor allem jüngere Patienten mit kleinen Tumoren und afroamerikanische Männer mittels partieller Nephrektomie operiert werden. Die tumorspezifischen 5- und 10-JÜR der partiellen Nephrektomie (4,4% und 6,1%) und der radikalen Nephrektomie (6,0 % und 10,4%) zeigen signifikante ( $p=0,03$ ) Unterschiede. Zwar erwies sich die partielle Nephrektomie als sichere Alternative bei T1b-Tumoren, es zeigten sich in der Studie aber keine Vorteile im Gesamtüberleben (67).

Im Literatur-Review von Lee et al. (68) konnte ein Vorteil der partiellen Nephrektomie von T1b-Tumoren und teilweise T2-Tumoren gezeigt werden. Wegen gleichem onkologischem Outcome, möglicherweise längerem Überleben und verbesserter postoperativer Nierenfunktion wird die partielle Nephrektomie bei T1b-Tumoren ganz klar empfohlen. Wenn technisch möglich, sollte auch bei T2-Tumoren eine partielle Nephrektomie vorgenommen werden. Durch die zunehmende Erfahrung und Verbesserung der minimalinvasiven Technik (vor allem der roboterassistierten Form) konnten immer mehr T1b- und T2-Tumore mittels dieser Technik operiert werden (68).

Mir et al. (69) zeigt nun 2017 in einem systemischen Literatur-Review, dass die partielle Nephrektomie auch bei Tumoren  $> 7$  cm (T2) einen Überlebensvorteil bringt. Zwar weisen radikale Nephrektomien bessere perioperative Ergebnisse durch weniger Blutverlust und eine niedrigere Komplikationsrate auf, die partielle Nephrektomie bietet aber eine gleichwertige Möglichkeit, den Tumor zu operieren. Da die Niere perioperativ geschont wird und die postoperative Nierenfunktion nach partieller Nephrektomie besser ist, weist sie ein Potenzial für besseres Langzeitüberleben auf. Das Risiko für Tumorprogression kann durch die partielle Nephrektomie gesenkt werden. Ebenso ist das tumorspezifische Überleben länger. Wenn eine partielle Nephrektomie bei Patienten mit T2-Tumoren durchgeführt werden soll, wird eine genaue Selektion empfohlen. In jedem Fall soll aufgrund von Patienten- und Tumoreigenschaften neu entschieden werden, welche Methode der Nephrektomie man wählt (69).

In den aktuellen Leitlinien wird die partielle Nephrektomie als Standardtherapie für T1a-Tumore angesehen. Sie soll auch bei T1b-Tumoren der radikalen Nephrektomie vorgezogen werden, wenn sie technisch durchführbar ist (2).

## **5.2 Operationsmethoden der partiellen Nephrektomie**

Diese Arbeit wurde unter anderem initiiert, um einen Vergleich der beiden Operationsmethoden der partiellen Nephrektomie aufzustellen.

Es zeigt sich, dass mittels der Operationsmethode n. Staehler der perioperative Blutverlust von durchschnittlich ca. 129 ml auf 110 ml sowie die Komplikationsrate von 11,1% auf 3,7% deutlich gesenkt werden konnte. Die Operationen nach der herkömmlichen Methode wiesen eine beträchtlich längere Dauer auf (im Durchschnitt um 30 min länger), wobei die Klemmzeit hier um ca. 2,4 min kürzer war als bei der Methode n. Staehler. Auffällig ist zudem, dass mit der Methode n. Staehler größere Tumore operiert wurden. Sie waren im Durchschnitt um 0,54 cm größer. Keinen Unterschied konnten wir bezüglich der Nierenfunktion, die anhand der Kreatinin-Werte untersucht wurde, feststellen.

Die Überlebensanalyse zeigt, dass Patienten, die mittels Methode n. Staehler operiert wurden, ein signifikant besseres Gesamtüberleben aufweisen als Patienten, die nach der herkömmlichen Methode operiert wurden ( $p=0,045$ ). Im Durchschnitt überlebten Patienten, die mittels herkömmlicher Methode operiert wurden 96,8 Monate (KI: 89,9 – 103,7). Patienten, bei welchen die Operationsmethode n. Staehler angewendet wurde, lebten um ca. 9 Monate kürzer.

An der Aussagekraft, dass Patienten, die mittels der Operationsmethode n. Staehler operiert wurden, ein kürzeres Überleben haben, ist zu zweifeln, da die Vergleichsgruppe früher (vor allem 2006-2007) operiert wurde.

Warum die Operationsmethode n. Staehler ein besseres Gesamtüberleben trotz verkürzter Überlebenszeit aufweist, lässt sich folgendermaßen erklären:

Auffällig war bei der Analyse, dass sich ein Trend zur Operationsmethode n. Staehler zeigte. Bei den partiellen Nephrektomien, die in den Jahren 2006 und 2007 in der Urologischen Klinik und Poliklinik der LMU in Großhadern durchgeführt wurden, entschied man sich in der Mehrzahl der Fälle (2006: 100% herkömmliche Methode, 2007: 98% herkömmliche Methode) für die herkömmliche

Methode. Ab 2008 wurde die Methode n. Staehler die favorisierte Operationsmethode.

Die meisten Patienten, die 2006 und 2007 partiell nephrektomiert wurden, wurden mittels der herkömmlichen Methode operiert. Die herkömmliche Methode wurde in Großhadern nach 2008 allerdings nur mehr sehr selten verwendet. Also weisen Patienten, die mittels herkömmlicher Methode operiert wurden und leben, eine längere Überlebenszeit auf als Patienten, die nach der neuen Operationsmethode n. Staehler (erst ab 2008) operiert wurden. Obwohl von den 77 untersuchten Patienten, die nach der herkömmlichen Operationsmethode operiert wurden, 16 verstarben und von den 520 Patienten, die nach der Operationsmethode n. Staehler operiert wurden, nur 40 verstarben, haben die 61 lebenden Patienten nach der herkömmlichen Methode aufgrund ihres frühen Operationstermins die Überlebenszeit der herkömmlichen Methode. Hinsichtlich der TTP ergab der Vergleich keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,350$ ).

Die 5-JÜR nach der herkömmlichen Methode berechnet sich auf 85% und nach der Methode n. Staehler auf 91%.

Als Limitation können die ungleichen Vergleichsgruppen angesehen werden. Da die untersuchten Daten aus dem Universitätsklinikum der LMU in Großhadern stammen und hier seit 2008 hauptsächlich mittels der Methode n. Staehler operiert wird (520 Operationen in unserem Patientenkollektiv), befinden sich in der Kontrollgruppe lediglich 77 Patienten. Eine statistische Analyse war trotz der geringen Fallzahl in der Kontrollgruppe möglich, sollte aber vor diesem Hintergrund interpretiert werden.

Ferner ist zu beachten, dass die Operationsmethoden zu unterschiedlichen Zeitpunkten eingeführt wurden. Die herkömmliche Methode wurde vor allem vor 2008 durchgeführt und erst ab 2008 erfolgten partielle Nephrektomien anhand der Methode n. Staehler. So könnte ein statistischer Bias zugunsten der Methode n. Staehler und zuungunsten der herkömmlichen Methode entstehen und somit den direkten Vergleich erschweren.

Ob der Operateur Einfluss auf den Outcome hat, wurde in dieser Arbeit nicht geprüft, da Prof. Dr. Staehler bei allen Operationen anwesend war. In 397 Ope-

rationen (72,8%) führte Prof. Dr. Staehler die Operation selbst durch und die restlichen 148 Operationen (27,2%), die mittels seiner Methode durchgeführt wurden, erfolgten unter seiner Aufsicht. Eine Prüfung auf „interobserver bias“ ist somit nicht möglich. Eine Möglichkeit das „interobserver bias“ zu testen, wäre eine multizentrische Studie.

### **5.3 Histologie vom malignen Nierenzellkarzinom**

In unseren Untersuchungen wurde am häufigsten (60,7%) ein klarzelliges NZK, gefolgt vom papillären NZK (13,7%), operiert. Die dritthäufigste Entität stellt das chromophobe NZK dar (5,4%). Diese Häufigkeitsverteilung entspricht ungefähr der allgemeinen Erkrankungsrate in der Bevölkerung (70), (71), (11), (8).

In diese Überlebensanalyse, die die Histologie untersucht, schlossen wir nur Patienten mit ein, die an einem klarzelligem, chromophoben oder papillären NZK erkrankt waren. Das Gesamtüberleben unterscheidet sich signifikant zwischen Patienten mit diesen drei malignen histopathologischen Entitäten ( $p=0,005$ ).

Die beste Prognose in unserem Patientenkollektiv weisen Patienten mit chromophobem NZK auf. Sie haben eine durchschnittliche Überlebenszeit von 103,6 Monaten (KI: 99,9 – 107,3). Patienten mit klarzelligem NZK versterben häufiger und früher. Diese Patienten leben im Durchschnitt 99,2 Monate (KI: 95,8 – 102,6). Das schlechteste Gesamtüberleben und tumorspezifische Überleben fanden wir bei Patienten mit papillärem NZK. Ihre durchschnittliche Überlebenszeit ergab 82 Monate (KI: 75,1 – 88,9). Histopathologisch konnten von den 109 papillären NZK nur 24 dem Typ 1 und 20 Tumore dem Typ 2 zugeordnet werden. Bei 65 Tumoren (59,6%) erfolgte keine histopathologische Unterklassifizierung in die morphologischen Subtypen. Zu bedenken ist, dass ein Teil der Tumore häufig ein morphologisches Mischbild aus Typ 1 und 2 aufweist.

In der modulierten WHO-Klassifikation von 2016 wird empfohlen, dass diese Mischformen dem morphologischen Subtyp 2 zugeordnet werden (7). In unserem Patientenkollektiv wurden jedoch Tumore/Operationen von 2006 bis 2014 untersucht. Naheliegender ist, dass ein Großteil der Tumore, die nicht unterklassifiziert wurden, ein Mischbild aufweist, jedoch kann dies im Rahmen der retrospektiven

Analyse nicht geprüft werden. Die Survival-Analyse der Subgruppen des papillären Nierenzellkarzinoms wurde aufgrund der mangelnden Einteilung in die Subgruppen im Rahmen der histologischen Befundung nicht durchgeführt.

Die 5-JÜR stellen sich wie folgt dar. Das längste Überleben zeigen Patienten mit chromophobem NZK, nach 5 Jahren leben noch 97% der Patienten. 84,5% der Patienten mit klarzelligem NZK und 77% der Patienten mit papillärem NZK leben nach 5 Jahren.

Die histopathologische Entität wird als unabhängiger prognostischer Faktor in univariaten und multivariaten Analysen ermittelt. Das Risiko zu versterben ist in unserem Patientenkollektiv für papilläre NZK um das 2,1-fache erhöht. Liegt zusätzlich eine Fernmetastasierung vor, haben die Patienten mit papillärem NZK ein signifikant schlechteres Überleben.

Trotz der Aufnahme von neuen histopathologischen Typen in die Vancouver Klassifikation der NZK durch die ISUP (International Society of Urological Pathology) kann die Histologie weiterhin als prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben herangezogen werden. Das wurde durch Nguyen et al. 2016 (72) erneut geprüft. Zudem wird die Histologie als Risikofaktor gesehen, der unabhängig von Tumorgöße und Operationsmethode (radikal oder partiell) gilt (72).

Thoenes, Storkel und Rumpelt berichteten 1985 zum ersten Mal vom chromophoben NZK. Zu diesem Zeitpunkt vermutete man schon, dass sich die Prognose des chromophoben NZK vom klarzelligen NZK unterscheidet (73).

Patienten mit chromophobem NZK haben in der Studie von Keegan et al. das längste Gesamt- und tumorspezifische Überleben verglichen mit dem papillären und klarzelligen Typ, obwohl sie oft bei der Diagnosestellung größer sind bzw. bereits in einem höheren Stadium auftreten (70).

Auch Frees et al. (10) prüfte das Gesamtüberleben und tumorspezifische Überleben von Patienten mit chromophobem und klarzelligem NZK. Es wurden 109 chromophobe und 901 klarzellige NZK in die Studie miteingeschlossen. Ein mittlerer Follow-Up-Zeitraum von 61 Monaten konnte erreicht werden. Patienten mit chromophobem NZK wiesen ein längeres Gesamtüberleben (5-JÜR: 90,1%, 10-JÜR: 74,2%, 15-JÜR: 61,4%) sowie ein längeres tumorspezifisches Überleben

(5-JÜR: 94,2%, 10-JÜR: 89,7%, 15-JÜR: 89,7%) auf als Patienten mit klarzelligem NZK (Gesamtüberleben: 5-JÜR: 75,7%, 10-JÜR: 54,9%, 15-JÜR: 46,1%, tumorspezifisches Überleben: 5-JÜR: 84,7%, 10-JÜR: 75,4%, 15-JÜR: 72,2%). Die multivariate Cox-Regressionsanalyse identifizierte die Histologie als signifikanten Prognosefaktor, wobei das chromophobe NZK eine bessere Prognose aufweist als das klarzellige NZK (10). Betrachtet man die TTP, zeigte sich in unseren Untersuchungen ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,026$ ) zwischen dem klarzelligen und dem chromophoben NZK. Die TTP beim chromophoben NZK ist um ca. 10,8 Monate länger als beim klarzelligen NZK. Keinen Unterschied der TTP erbrachte der Vergleich des papillären NZK mit dem chromophoben beziehungsweise klarzelligen NZK.

In der univariaten Analyse zeigte sich auch bei der Studie von May et al. (74) ein Überlebensvorteil von Patienten mit chromophobem NZK gegenüber dem klarzelligen Typ. Nach einer Modelladjustierung mit den etablierten Risikofaktoren konnte dieser Überlebensvorteil aber nicht bestätigt werden (74).

Steffens et al. (11) verglich das Überleben von Patienten mit papillärem NZK mit Patienten mit klarzelligem NZK. Dazu untersucht er 565 papilläre und 4376 klarzellige NZK und stellte einen Vergleich an unter Beachtung von Alter, Symptomen, Grading und regionären Lymphknotenmetastasen. Es zeigte sich ein besseres Überleben der Patienten mit papillärem NZK (5-JÜR pRCC: 85,1%, ccRCC: 76,9%). In multivariaten Analysen von nicht-metastasierten NZK stellte sich das papilläre NZK als unabhängiger prognostischer Risikofaktor heraus. Ist jedoch das papilläre NZK bereits metastasiert, ist das Überleben schlechter als beim metastasierten klarzelligen NZK (11).

Die 5-JÜR für nicht-metastasierte klarzellige (73,2%), papilläre (79,4%) und chromophobe (87,9%) NZK errechnete Patard et al. (75). Hier zeigte sich ein geringer Vorteil der papillären gegenüber den klarzelligen NZK. In univariaten Analysen konnte die Histologie als Risikofaktor etabliert werden. Wird jedoch Rücksicht auf TNM-Klassifikation, Fuhrman-Grad und ECOG-Index genommen (multivariate Analyse), zeigt sich die Histologie nicht als prognostischer Faktor (75).

Auch Crepel et al. (76) konnte keinen Unterschied im Überleben von Patienten mit den drei häufigsten histopathologischen Typen nach partieller Nephrektomie feststellen. In uni- und multivariaten Analysen wurde gezeigt, dass die Histologie

keinen prognostischen Risikofaktor darstellt (76).

## 5.4 TNM

Lohse et al. sieht die Stage-Gruppen als exzellenten prognostischen Faktor (77).

### 5.4.1 pT-Stadium

Die meisten (69,1%, n=408 Tumore) untersuchten Tumore ließen sich dem pT1-Stadium zuordnen. 60 Tumore (9%) wurden dem pT2-Stadium und 136 Tumore (20,6%) dem pT3-Stadium zugeteilt. Lediglich 8 pT4-Tumore (1,2%) wurden in unseren Analysen untersucht.

Unsere Analysen zeigten signifikante Unterschiede sowohl im Gesamtüberleben als auch im tumorspezifischen Überleben der verschiedenen T-Stadien. Am längsten überlebten Patienten mit pT1-Tumoren (103,8 Monate, KI:100,8 – 106,8). Patienten mit pT2-Tumoren lebten am zweitlängsten (82,8 Monate, KI:74,3 – 91,3) und um ca. 8 Monate länger als Patienten mit pT3-Tumoren. Patienten mit pT4-Tumoren überlebten lediglich 36,2 Monate (KI:18,9 – 53,3).

Die tumorunspezifische 5-JÜR unseres Patientenkollektivs mit pT4-Tumoren berechnet sich auf ca. 50%, mit pT3-Tumoren auf ca. 64,5%, mit pT2-Tumoren auf ca. 85,5% und mit pT1-Tumoren auf ca. 89,5%.

In der univariaten Cox-Regressionsanalyse konnte das pT-Stadium als Risikofaktor für früheres Versterben bestätigt werden. Patienten mit einem pT-Stadium > 1 haben ein ca. 2,2-fach erhöhtes Risiko früher zu versterben als Patienten mit einem Tumor im pT1-Stadium. Auffällig war, dass sich das pT-Stadium in der multivariaten Analyse nicht als signifikanter Risikofaktor zeigte ( $p=0,915$ ).

Neben dem Gesamtüberleben und dem tumorspezifischen Überleben untersuchten wir ebenfalls die TTP in Hinblick auf das pT-Stadium. Hier zeigen sich ähnliche Ergebnisse wie im Gesamtüberleben und tumorspezifischen Überleben. Die längste TTP weisen Patienten mit einem Tumor im pT1-Stadium auf (97,4 Monate). Vergleicht man die TTP mit anderen pT-Stadien, zeigen sich durchgehend signifikante Ergebnisse. Nur der Vergleich der TTP des pT1- und pT2-Stadiums kann nicht als signifikant gewertet werden ( $p=0,104$ ).

Lohse et al. (77) zeigt insgesamt schlechtere 5-JÜR der pT-Stadien. Hier konnte z.B. im pT4-Stadium eine 5-JÜR von lediglich 10% erzielt werden. Zu beachten ist jedoch, dass Lohse et al. das tumorspezifische Überleben als Ausgangswert annimmt. Vergleicht man die tumorspezifischen 5-JÜR, überleben unsere Patienten aber trotzdem insgesamt länger (77).

In der TNM-Klassifikation wurden von 2000 bis 2010 diverse Änderungen vorgenommen und die Klassifikation wird weiterentwickelt. Die Änderungen betreffen vor allem das T-Stadium, bei dem verschiedene Unterklassen hinzugefügt wurden. Deshalb sollte darauf geachtet werden, welche TNM-Klassifikation verwendet wird. Nichtsdestotrotz kann das T-Stadium als guter prognostischer Faktor verwendet werden (77).

Da wir Patienten untersuchten, die im Zeitraum von 2006 bis 2014 diagnostiziert bzw. operiert wurden, kamen verschiedene TNM-Klassifikationen zum Einsatz. Deshalb könnte dies als Limitation unserer Analysen angesehen werden. Die Überlebensanalyse untersucht die pT1- bis pT4-Hauptgruppen und im Hinblick auf die Operationsmethode und die RNS-Gruppen auch die Subklassen.

Festzuhalten ist zudem, dass die Verteilung der Gruppen ungleichmäßig ist. In der Gruppe der pT4-Tumore sind lediglich 8 Patienten, wohingegen die Gruppe der pT1-Tumore aus 408 Patienten besteht.

#### **5.4.2 pN-Stadium**

Wir teilten Patienten anhand des N-Stadiums der TNM-Klassifikation in zwei Gruppen ein. In der ersten Gruppe befinden sich Patienten, bei denen die regionären Lymphknoten nicht befallen waren (pN0) oder bei denen die regionäre Lymphknotenmetastasierung nicht untersucht wurde (pNx). Die meisten der untersuchten Tumore (87,6%) wurden dem pNx-Stadium zugeteilt und bei 8,9% wurde ein pN0-Stadium diagnostiziert. Patienten mit einem (pN1) oder mehreren (pN2) befallenen regionären Lymphknoten wurden in der zweiten Gruppe zusammengefasst. 2% der untersuchten Tumore wiesen einen befallenen regionären Lymphknoten (pN1) auf und 1,5% mehr als einen (pN2).

Der Vergleich des Gesamtüberlebens und des tumorspezifischen Überlebens dieser beiden Gruppen erbrachte einen signifikanten Unterschied (jeweils

$p < 0,001$ ). 98,7 Monate (KI:95,7 – 101,7) lebten im Durchschnitt Patienten der ersten Gruppe (pN0 und pNx). 52,9 Monate (KI:33,8 – 72,0) überlebten die Patienten der zweiten Gruppe (pN1 und pN2).

Die 5-JÜR von Patienten mit pNx oder pN0-Status berechnet sich auf 83%. Lediglich 51% der Patienten mit befallenen regionären Lymphknoten leben nach 5 Jahren noch.

Man sieht also, dass in unserem Patientenkollektiv die Metastasierung in regionäre Lymphknoten als prognostischer Faktor angesehen werden kann. Auch die TTP weist einen signifikanten Unterschied auf. Sie ist signifikant kürzer ( $p < 0,001$ ) bei Patienten mit befallenen regionären Lymphknoten. Der Unterschied berechnet sich auf insgesamt 37,4 Monate.

Teilt man die Patienten in drei Gruppen ein, nach pN0-, pNx- und pN1-Stadium, erhält man ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen. Beachten muss man jedoch, gleichgültig ob man eine Einteilung in zwei oder drei Vergleichsgruppen vornimmt, dass die Fallzahlen in den Gruppen sehr unterschiedlich groß sind. So weist in unserem Patientenkollektiv der Hauptteil ein pNx-Stadium (554 Patienten) auf. Insgesamt wurden 57 Tumore dem pN0-Stadium und lediglich 23 dem pN1-Stadium zugewiesen. Die große Fallzahl in der Gruppe des pNx-Stadiums ist dadurch zu erklären, dass die Guidelines der EAU (2) empfehlen, bei klinisch unauffälligem Lymphknotenbefall keine Lymphadenektomie vorzunehmen. Somit werden nur klinisch auffällige Lymphknoten untersucht, wobei in unserem Patientenkollektiv 71,2 % keinen regionären Befall und 28,8% einen regionären Lymphknotenbefall aufwiesen.

In der univariaten Cox-Regressionsanalyse konnte das pN-Stadium als Risikofaktor bestätigt werden. Das Risiko früher zu versterben ist um das fast 15-fache erhöht, sobald regionäre Lymphknoten befallen sind. In der Zusammenschau mit anderen tumorspezifischen Merkmalen (multivariate Analyse) ist das Risiko zu versterben von Patienten mit Tumoren pN1- oder pN2-Stadium um das 3,7-fache erhöht. Dieses Ergebnis ist jedoch nicht signifikant ( $p = 0,239$ ).

Fest steht, dass sich der Outcome verschlechtert, sobald regionäre Lymphknoten befallen sind (77), (56), (78).

Da es einerseits kein standardisiertes Vorgehen zur Lymphadenektomie gibt und andererseits bei den vielen Lymphknoten, die reseziert werden, nur wenige befallen sind, wird die Rolle der Lymphadenektomie von Lohse et al. (77) diskutiert. Außerdem ist unklar, inwiefern die Pathologie der befallenen Lymphknoten eine Assoziation mit dem Überleben hat. Es konnte gezeigt werden, dass die Anzahl der befallenen Lymphknoten (1 oder > 1) keine Auswirkung auf den Outcome und die Prognose hat (77).

Klinisch unauffällig sind Lymphknoten, wenn sie im CT/MRT und in der intraoperativen Begutachtung (direkte Palpation) keinen Hinweis auf eine Metastasierung aufweisen. Kontrovers diskutiert wird die Lymphadenektomie bei klinisch unauffälligen Lymphknoten (cN0) (79).

Weniger als 20% der Lymphknoten, die als klinisch auffällig gewertet werden (cN+), zeigen in der pathologischen Diagnostik eine Metastasierung (pN+) (36).

Der regionäre Lymphknotenbefall ist mit diversen Merkmalen assoziiert. Häufig weisen Tumore mit Kerndifferenzierungsgrad III und IV, > 10 cm Tumorgöße, pT3- oder pT4-Stadium (nach der TNM-Klassifikation von 2002), Tumornekrosen und einer sarkomatoiden Differenzierung einen Lymphknotenbefall auf. Dies konnte bei klarzelligen NZK, die radikal nephrektomiert wurden, festgestellt werden (80), (81).

In einer multivariaten Analyse sieht Leibovich et al. (56) einen Zusammenhang zwischen dem Befall der regionären Lymphknoten, Tumor-Stadium, Tumorgöße, Kerndifferenzierungsgrad und Nekrosen. Die aufgezählten Merkmale sind unabhängige Risikofaktoren dafür, dass ein klarzelliges NZK nach einer radikalen Nephrektomie eine Tumorprogression (Fernmetastasierung) entwickelt (56).

#### **5.4.3 pM-Stadium**

In unseren Untersuchungen finden sich 58 Patienten (8,6%), die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits einen Tumor mit Fernmetastasierung (pM1) aufwiesen. 27 dieser Patienten verstarben innerhalb unseres Untersuchungszeitraums. Die Todesursache dieser Patienten war zu 100% tumorbedingt.

In ca. 45% (n=26 Patienten) lag eine pulmonale Metastasierung vor, was der häufigste Metastasierungsweg war. Andere Metastasierungswege waren lymphogen, hepätär, zerebral, ossär, in die Nebenniere, das Weichteilgewebe etc.

Auch im Patientenkollektiv von Biachni et al. (82) wies der Großteil eine pulmonale Metastasierung (45,2%) auf. Eine ossäre Metastasierung trat bei 29,5% auf und seltenere Metastasierungswege waren in Lymphknoten (21,8%), in die Leber (20,3%), in die Nebenniere (8,9%), in das Gehirn (8,1%) etc. (82).

Um Überlebensunterschiede in Bezug auf das Stadium der Fernmetastasierung zu prüfen, teilten wir die Patienten in zwei Gruppen ein. Patienten ohne Metastasierung (pM0) oder mit nicht untersuchter Metastasierung (pMx) wurden in einer Gruppe zusammengefasst. In der anderen Gruppe befinden sich Patienten mit einer vorhandenen Fernmetastasierung (pM1). Die Analysen zeigten einen signifikanten Unterschied (jeweils  $p < 0,001$ ) des Gesamtüberlebens und des tumorspezifischen Überlebens zwischen diesen zwei Gruppen.

Teilt man die Patienten in drei verschiedene Gruppen je nach pMx-, pM0- und pM1-Stadium ein, erhält man vergleichbare Ergebnisse wie bei der Einteilung in zwei Vergleichsgruppen. Das Überleben der Patienten im pM0- und pMx-Stadium unterscheidet sich nicht signifikant ( $p = 0,466$ ), sodass eine Zusammenfassung der Patienten mit pMx- und pM0-Stadium in eine Gruppe gerechtfertigt ist.

Die geschätzte TTP von Patienten mit pM1-Tumoren ist um 57,9 Monate signifikant ( $p < 0,001$ ) kürzer als bei Patienten mit einem Tumor im pM0- oder pMx-Stadium.

Das Vorhandensein einer Fernmetastasierung kann als prognostisch ungünstiger Faktor angesehen werden. Patienten der Gruppe mit Fernmetastasierung lebten im Durchschnitt 57,4 Monate (KI: 47,1 – 67,7) und Patienten mit nicht untersuchter/ohne Metastasierung lebten 100,6 Monate (KI: 97,7 – 103,5).

Lediglich 48,5% der Patienten mit Tumoren im pM1-Stadium lebten nach 5 Jahren. Die 5-JÜR von Patienten ohne Fernmetastasen bzw. mit nicht untersuchten Fernmetastasen liegt bei 86,5%.

Das pM-Stadium zeigte sich auch in der univariaten Cox-Regressionsanalyse als prognostischer Risikofaktor. Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose eine

Fernmetastasierung aufweisen, haben ein fast 6-fach erhöhtes Risiko früher zu versterben als Patienten ohne Metastasierung bzw. jene, bei denen die Metastasierung nicht überprüft wurde. In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse konnte das pM-Stadium ebenfalls als unabhängiger Risikofaktor bestätigt werden. Hier ist das Risiko zu versterben mit einem pM1-Stadium um das 4,7-fache erhöht.

Ein medianes (das heißt, wenn mindestens 50% der untersuchten Patienten verstorben sind) tumorspezifisches Überleben von 14,4 Monaten (klarzelliges NZK) bzw. 12 Monaten (papilläres NZK) bzw. 6 Monaten (chromophobes NZK) konnte bei metastasierten Tumoren in der Studie von Lohse et al. errechnet werden. Lohse et al. stellt zudem fest, dass bisher keine Studie die Pathologie der Fernmetastasen in Zusammenhang mit dem Outcome gebracht hat. Um dies zu untersuchen, müssten die Metastasen reseziert und histopathologisch untersucht werden (77).

Liegt eine Fernmetastase vor, kann der Outcome durch dessen Resektion verbessert werden (83). Alt et al. (84) prüfte diese Aussage bei Patienten mit multiplen Fernmetastasen und konnte zeigen, dass die Resektion aller Fernmetastasen mit einem verbesserten Langzeitüberleben einhergeht. Falls also technisch durchführbar, sollte bei Patienten eine Resektion der multiplen Fernmetastasen vorgenommen werden (84).

Mekhail et al. (48) überprüfte die prognostische Aussagekraft des MSKCC-Scores von Motzer et al. Es konnte gezeigt werden, dass zusätzlich zu den gegebenen Merkmalen vor allem das Vorliegen von Metastasen in der Leber ( $p=0,001$ ), in der Lunge ( $p=0,003$ ) und in retroperitonealen Lymphknoten ( $p=0,04$ ) einen negativen Einfluss auf das Überleben hat (48).

## **5.5 Grading**

In unserem Patientenkollektiv wurden von den 4 histologischen Grading-Stufen lediglich Grad 1 bis 3 vergeben. Unter Grad 1 werden Tumore mit einer guten Differenzierung zusammengefasst, unter Grad 2 Tumore mit einer mäßigen Differenzierung. Grad 3 beschreibt Tumore mit einer schlechten Differenzierung.

Patienten mit Tumoren im G3-Stadium weisen das kürzeste Überleben auf. Sie überleben im Durchschnitt tumorunspezifisch 72,9 Monate (KI:64,3 – 81,5). 28,3

Monate leben Patienten im Durchschnitt länger, die einen Tumor im G2-Stadium haben und 31,6 Monate sind es im G1-Stadium. Die Gradingstufen können somit in unserem Patientenkollektiv als prognostische Faktoren für das Überleben angesehen werden.

Die Kaplan-Meier-Kurven weisen im Gesamtüberleben und im tumorspezifischen Überleben signifikante Unterschiede zwischen den G1- und G3-Stadien sowie zwischen den G2- und G3-Stadien auf (jeweils  $p < 0,001$ ). Ebenso zeigten sich signifikante Unterschiede bei der Untersuchung der TTP. Keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben ( $p = 0,065$ ) und im tumorspezifischen Überleben ( $p = 0,067$ ) sowie der TTP ( $p = 0,184$ ) zeigt sich bei Patienten mit Tumoren im G1- und G2-Stadium.

Die 5-JÜR für Patienten mit Tumoren, die in G3 graduiert wurden, berechnet sich auf nur 62,5%. 86% der Patienten mit einem Tumor im G2-Stadium und 95% der Patienten mit einem Tumor im G1-Stadium leben nach 5 Jahren. Daraus ist zu schließen, dass das Grading bei unserem Patientenkollektiv als prognostischer Faktor gewertet werden kann, obwohl in der univariaten und multivariaten Cox-Regressionsanalysen keine signifikanten Ergebnisse zu sehen waren.

Bisher gab es einige Grading-Systeme, die versuchten anhand der histologischen Differenzierung des NZK eine prognostische Aussage zu machen. Nur wenige wurden international anerkannt und das klinisch am weitesten verbreitete Grading-System war das Fuhrman-Grading-System von 1982. Das Grading-System, das von der WHO empfohlen wird, ist das WHO-ISUP-Grading-System von 2015. Dieses Grading-System soll die beste prognostische Aussage machen und kann für das klarzellige und das papilläre NZK angewendet werden (17), (2).

Die verschiedenen histopathologischen Entitäten des NZK weisen unterschiedliche morphologische Eigenschaften auf. Um eine prognostische Aussage mittels Grading-System zu machen, das die histologische Differenzierung als Grundlage hat, müssen aber morphologische Parameter festgelegt werden. Diese Parameter dienen dann als Schwellenwert für die verschiedenen Grade. Aus diesem Grund sollten für jeden histologischen Tumortyp spezielle Schwellenwerte festgelegt werden, um eine Graduierung vorzunehmen. Diese Schwellenwerte ähneln sich beim klarzelligem und papillärem NZK, weshalb für diese Tumorentitäten das WHO-ISUP-Grading-System verwendet werden kann (17), (9).

## 5.6 R.E.N.A.L.-Nephrometry-Score

Diese Arbeit wurde unter anderem initiiert, um einen Zusammenhang zwischen dem präoperativ erhobenen RNS und dem Überleben der Patienten zu zeigen.

Bisher wurde der RNS hauptsächlich als prognostisches Werkzeug benutzt, aber eher weniger um eine Aussage hinsichtlich des Überlebens zu machen.

Vielmehr konnte mit dem RNS der Tumor anatomisch besser beschrieben werden, die Entscheidung zur Operationsmethode konnte erleichtert werden und die Höhe der Wahrscheinlichkeit zum Auftreten von perioperativen Komplikationen wurde bestimmt (23), (22).

Vor allem bei Tumoren mit hohem Score-Werten konnte eine Tumoraggressivität festgestellt werden (29), (85). Eine gute Prognose hinsichtlich Malignität bzw. Pathologie haben kleine, endophytische Tumore, ohne hiläre Lokalisation (28).

Als Erstes setzte Kopp et al. den RNS mit dem Überleben in Zusammenhang, wobei in der Studie nur pT2-Tumore berücksichtigt wurden (66).

Eine Studie von Matsumoto et al. untersuchte Nierentumore, bei welchen man sich für die aktive Überwachung entschieden hatte. Die Studie war eine der ersten, die eine Korrelation zwischen dem RNS und der jährlichen Wachstumsrate zeigte (86).

Wir untersuchten einerseits das Überleben von Patienten in den drei Score-Gruppen und andererseits prüften wir den Zusammenhang der einzelnen 4 Komponenten mit dem Überleben. Die Komponente, die die anteriore oder posteriore Lage des Tumors beschreibt, wurde nicht untersucht, da sie die Tumore lediglich topographisch beschreibt und keinen Einfluss auf den Score-Wert hat.

In der Literatur wurde bereits der Zusammenhang zwischen Tumorgröße und

Überleben häufig diskutiert (56), (53), (87), (88).

Inwiefern die exophytische Ausbreitung des Tumors einen Einfluss auf das Überleben haben kann, untersuchten wir in dieser Arbeit.

Die prognostische Aussagekraft der Tumornähe zum renalen Sinus wurde bereits geprüft (89), (90).

Ebenso wurde die Auswirkung der Tumorlokalisation auf den Outcome untersucht und bestätigt (91), (86).

### **5.6.1 R.E.N.A.L.-Nephrometry-Score-Werte und -Gruppen**

Wird das Überleben von allen 9 RNS-Werten verglichen, erzielt man zwar ein signifikantes Ergebnis ( $p < 0,001$ ), wobei dieses bei der großen Anzahl an Kurven aber kritisch betrachtet werden soll, unter anderem weil sich die Kurven kreuzen.

Aussagekräftiger als der Vergleich der einzelnen RNS-Werte ist der Vergleich der RNS-Gruppen. Wir fassten, wie schon von Alexander Kutikov und Robert G. Uzzo vorgesehen, Scorewerte von 4-6 in die Gruppe der niedrig komplexen Läsionen, Scorewerte von 7-9 in die Gruppe der mäßig komplexen Läsionen und Scorewerte von 10-12 in die Gruppe der hoch komplexen Läsionen zusammen.

Das tumorspezifische Überleben und das Gesamtüberleben zeigte signifikante Unterschiede zwischen hoch komplexen Läsionen und niedrig komplexen Läsionen sowie zwischen hoch komplexen Läsionen und mäßig komplexen Läsionen ( $p < 0,001$ ,  $p = 0,009$ , bzw.  $p = 0,001$ ,  $p < 0,001$ ). Auffallend war, dass sich das Gesamtüberleben ( $p = 0,149$ ) und das tumorspezifische Überleben zwischen niedrig und mäßig komplexen Läsionen ( $p = 0,144$ ) nicht signifikant unterscheidet.

Das durchschnittliche Überleben von Patienten mit niedrig komplexen Läsionen stellt mit 103,0 Monaten (KI: 99,3 – 106,8) das längste Überleben dar. 6,7 Monate kürzer lebten Patienten mit mäßig komplexen Läsionen (96,3 Monate, KI: 92,8 – 99,9). Die kürzeste durchschnittliche Überlebenszeit hatten Patienten mit hoch komplexen Läsionen. (74,9 Monate, KI: 66,2 – 83,5)

Sehr ähnliche Ergebnisse wie beim Gesamtüberleben und tumorspezifischen Überleben zeigte die Analyse der TTP. Hier fielen signifikante Unterschiede zwi-

schen hoch komplexen und mäßig komplexen Läsionen ( $p=0,030$ ) sowie zwischen hoch komplexen und niedrig komplexen Läsionen ( $0,014$ ) auf. Keinen Unterschied erbrachte der TTP-Vergleich von mäßig und niedrig komplexen Läsionen ( $p=0,679$ ). Bei Patienten mit einem hoch komplexen Tumor zeigt sich ca. 23,5 Monate früher ein systemisches Fortschreiten der Tumorerkrankung oder sie versterben tumorbedingt.

Die 5-JÜR für niedrig komplexe Läsionen berechnet sich auf 89%, die für mäßig komplexe Läsionen auf 85%. Eine 5-JÜR von lediglich 69% weisen Patienten mit hoch komplexen Läsionen auf.

Wir untersuchten zudem die Verteilung der einzelnen pT-Stadien in den RNS-Gruppen. Hier zeigte sich, dass in allen Gruppen Patienten mit einem pT3a-Tumor den schlechtesten Outcome hatten.

In der univariaten Cox-Regressionsanalyse erwies sich der RNS als prognostischer Risikofaktor. Patienten mit einer mäßig oder hoch komplexen Läsion haben ein 2,3-fach erhöhtes Risiko zu versterben als Patienten mit niedrig komplexen Läsionen.

Kopp et al. (66) analysierte das Überleben von Patienten mit T2-Tumoren nach radikaler und partieller Nephrektomie und brachte es in Zusammenhang mit dem RNS. Es wurden 202 Patienten untersucht, wobei sich herausstellte, dass Patienten mit einem RNS-Wert von  $< 10$  einen Überlebensvorteil aufweisen. Patienten mit einem Score-Wert  $\geq 10$  wiesen ein kürzeres progressionsfreies Überleben auf (PFS) und sind mit einem schlechteren Gesamtüberleben und tumorspezifischen Überleben assoziiert als Patienten mit Score-Werten  $< 10$ . Bei Patienten mit Score-Werten  $\geq 10$  war das Risiko für Tumorprogression um mehr als das 5-fache erhöht und das Risiko zu versterben um mehr als das 7-fache im Vergleich zu Patienten mit Score-Werten  $< 10$ . In multivariaten Cox-Regressionsanalysen zeigte sich eine größere Assoziation des RNS mit dem Überleben als das pT-Stadium der TNM-Klassifikation. Das heißt also, dass nicht nur die Tumorgöße, sondern weitere anatomische Merkmale des Tumors einen Einfluss auf das Überleben haben (66).

Einen Zusammenhang zwischen einem hohen RNS und postoperativer Tumorprogression (Rezidiv in der kontralateralen Niere oder hämatogene/lymphogene

Metastasierung) nach radikaler Nephrektomie bei lokalisierten Tumoren (pT1b-pT2b) stellte Nagahara et al. (91) fest. In multivariaten Regressionsanalysen erwies sich ein hoher RNS-Wert als unabhängiger Risikofaktor für ein kürzeres progressionsfreies Überleben. Die L-Komponente zeigte die höchste Assoziation mit dem progressionsfreien Überleben (91).

### **5.6.2 Komponente: (R) Radius/Tumorgröße**

Wir prüften Überlebensunterschiede in den verschiedenen Tumorgrößengruppen und stellen signifikante Unterschiede im Überleben fest. Es stellte sich heraus, dass das Überleben von Patienten mit Tumoren  $\leq 4$  cm am längsten war (101,4 Monate, KI: 97,6 – 105,2). Patienten mit Tumoren, die 4 – 7 cm groß waren, lebten durchschnittlich 2,4 Monate kürzer (93,5 Monate, KI: 87,2 – 99,8). Patienten mit Tumoren, die  $\geq 7$  cm maßen, überlebten im Durchschnitt am kürzesten (73,9 Monate, KI:66,3 – 105,2).

Die Überlebenskurven der Kaplan-Meier-Analyse wiesen signifikante Unterschiede zwischen allen 3 Kurven auf, wenn das Gesamtüberleben ( $p < 0,001$ ) und das tumorspezifische Überleben ( $p < 0,001$ ) untersucht wird.

In den Cox-Regressionsanalysen wurde als Vergleichsgruppe eine Tumorgröße von  $\leq 4$  cm angenommen. Unsere Untersuchungen zeigten die Tumorgröße in den univariaten und multivariaten Analysen nicht als prognostischen Risikofaktor.

Die 5-JÜR von Patienten mit Tumoren, die  $\leq 4$  cm groß sind, berechnet sich auf 91%. Patienten mit Tumoren, die 4 - 7 cm messen, weisen eine 5-JÜR von 82% auf. Lediglich 67% der Patienten mit einem Tumor, der  $\geq 7$  cm misst, lebt nach 5 Jahren.

Obwohl die Tumorgröße bereits in der TNM-Klassifikation als Merkmal behandelt wird, kann sie als unabhängiger prognostischer Faktor bei Patienten nach Nephrektomie herangezogen werden.

Frank et al. (53) nimmt die Tumorgröße als zusätzliches Merkmal zur TNM-Klassifikation (von 1997) in den SSIGN-Score auf. Bisher lag der Cutpoint zwischen

dem pT1- und pT2-Stadium bei 7 cm. Frank et al. konnte bessere Ergebnisse zeigen, wenn der Cutpoint bei 5 cm gesetzt wird. Das Überleben von Patienten mit Tumoren  $\geq 5$  cm stellt sich prognostisch schlechter dar als bei Patienten mit Tumoren  $< 5$  cm. In multivariaten Analysen wurde gezeigt, dass sich das Risiko zu versterben in etwa verdoppelt, wenn der Tumor  $\geq 5$  cm misst (53). Erst 2002 wurde die Unterteilung des pT1-Stadium in pT1a und pT1b vorgenommen, wobei pT1a-Tumore  $< 4$  cm und pT1b-Tumore 4 – 7 cm messen. 2003 zeigte Frank et al. in einer multivariaten Analyse, dass Patienten mit Tumoren  $\geq 10$  cm einen signifikant schlechteren Outcome haben als Patienten mit Tumoren  $< 10$  cm. Sie weisen ein erhöhtes Risiko auf, ein Lokalrezidiv oder Fernmetastasen im Thorax-Bereich zu entwickeln, was wiederum mit einer höheren Sterblichkeit einhergeht (88).

Auch Leibovich et al. (56) zeigt, dass Patienten mit Tumoren  $\geq 10$  cm einen schlechteren Outcome haben. In der Studie hatten Patienten mit Tumoren  $\geq 10$  cm ein erhöhtes Risiko (48%) zur Tumorprogression (Metastasierung) (56).

Je größer der Tumor, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass es sich um einen malignen Nierentumor handelt. Außerdem steigt mit der Tumorgröße auch das Risiko eines klarzelligem NZK mit hohem Differenzierungsgrad (87).

Auch im Patientenkollektiv von Lohse et al. (77) konnte dieser Zusammenhang beobachtet werden. Bei Tumoren mit einer maximalen Tumorgröße von  $< 5$  cm wurden 75% dem klarzelligem Typ zugeordnet und ca. 23 % hatten einen hohen Differenzierungsgrad. Wiesen die Tumore eine Größe von  $> 10$  cm auf, waren 83% klarzellige NZK und ca. 80% hochgradig. Außerdem konnte ein Zusammenhang der Tumorgröße und der Nekroserate gezeigt werden. Je größer die Tumore, desto häufiger traten Nekrosen auf (77).

Keinen signifikanten Einfluss der Tumorgröße auf das Überleben in multivariaten Analysen zeigte sich bei Nagahara et al (91). Lediglich in univariaten Cox-Regressionsanalysen stellte sich die Tumorgröße bzw. R-Komponente des RNS als prognostischer Risikofaktor dar (91).

### **5.6.3 Komponente: (E) exophytisches/endophytisches Wachstum**

Wir konnten Überlebensunterschiede im Gesamtüberleben und im tumorspezifischen Überleben zwischen Patienten mit Tumoren, die zu  $> 50\%$  exophytisch

wachsen und Tumoren, die zu < 50% oder komplett endophytisch wachsen, zeigen (jeweils  $p < 0,001$ ). Einen Überlebensvorteil weisen Patienten mit Tumoren auf, die intrarenal wachsen (zu < 50 % exophytisch oder komplett endophytisch). Diese Patienten leben im Durchschnitt 104,2 Monate (KI: 101,4 – 106,9) bzw. 96,3 Monate (KI: 89,9 – 102,7). Das durchschnittliche Überleben von Patienten mit > 50% exophytisch wachsenden Tumoren ist 80,8 Monate (KI: 74,0 – 87,6).

Die 5-JÜR von Patienten mit Tumoren, die komplett endophytisch wachsen, berechnet sich auf 84% und mit Tumoren, die zu < 50% exophytisch wachsen, auf 89,5%. Patienten mit Tumoren, die zu > 50% exophytisch wachsen, weisen eine 5-JÜR von lediglich 74% auf. Hier sieht man also, dass das exophytische Wachstum einen ungünstigen prognostischen Risikofaktor darstellt.

Kutikov und Uzzo zeigen, dass exophytisch wachsende Tumore leichter reseziert werden können. Deshalb erhalten Tumore, die zu > 50% exophytisch wachsen, nur einen Punkt im RNS (24).

Dass die intrarenale Tumorlokalisierung (endophytisch, mesophytisch oder hilär) einen signifikanten Einfluss auf die Komplikationsrate bei laparoskopischer partieller Nephrectomie hat, konnte auch Venkatesh et al. (92) feststellen. Außerdem konnte ein signifikanter prognostischer Wert der Tumorlokalisierung hinsichtlich der Malignität gezeigt werden. Tumore, die hauptsächlich exophytisch wachsen, waren nur zu 55% maligne und falls sie maligne waren, wiesen sie häufig (96%) einen niedrigen Fuhrman-Grad auf. Außerdem sind sie weniger häufig mit einer hohen Komplikationsrate assoziiert, vor allem die postoperativen Urin-Leckages sind seltener (92).

Auch Lipke et al. (93) zeigte, dass exophytische Nierentumore im Vergleich mit endophytischen Nierentumoren eher einen niedrigeren pathologischen Differenzierungsgrad aufweisen. Zudem handelt es sich hierbei häufiger um papilläre NZK, die in der Literatur einen besseren Outcome als klarzellige NZK aufweisen (93).

Einen endophytisch wachsenden Tumor zu operieren, stellt eine größere Komplexität der Operation dar, als wenn der Tumor exophytisch wächst. Außerdem konnte auch Meeks et al. (94) bestätigen, dass ein endophytisches Tumorstadium mit einer hohen postoperativen Komplikationsrate assoziiert ist. Nach einer

partiellen Nephrektomie von Tumoren, die hauptsächlich endophytisch wachsen, treten zum Beispiel vermehrt Urin-Leckages auf, die eine Rekonstruktion des Sammelsystems erfordern (94). Deshalb ist es nachvollziehbar, dass Kutikov und Uzzo für diese Tumoreigenschaft die Vergabe von drei Punkten vorgesehen haben.

Kutikov et al. (28) zeigte ebenfalls 2011 eine Korrelation zwischen Tumorlokalisation und Malignität. Kleine, zwar endophytisch-wachsende Tumore, die aber nicht hilär lokalisiert sind, weisen häufig eine benigne Pathologie auf (28).

#### **5.6.4 Komponente: (N) Nähe zum Sinus**

In unserem Patientenkollektiv zeigten sich signifikante Unterschiede bezüglich des tumorspezifischen Überlebens zwischen Patienten, bei denen der Tumor < 4 mm vom renalen Sinus entfernt wächst und Patienten, bei denen der Tumor 4 – 7 mm bzw. > 7 mm entfernt wächst ( $p=0,009$ ,  $p=0,006$ ). Das Gesamtüberleben unterscheidet sich signifikant zwischen Patienten mit Tumoren, die < 4 mm und jenen mit Tumoren, die 4 – 7 mm Entfernung zum Sinus aufweisen ( $p=0,006$ ).

Am kürzesten überlebten im Durchschnitt Patienten mit Tumoren, die < 4 mm vom renalen Sinus entfernt wachsen (85,1 Monate, KI: 77,8 – 92,4).

78% der Patienten, bei denen der Tumor < 4 mm vom renalen Sinus entfernt wächst, leben nach 5 Jahren. Die 5-JÜR von Patienten mit Tumoren, die > 7 mm bzw. 4 – 7 mm Abstand zum Sinus haben, berechnet sich auf 84,5% bzw. 90%.

In den letzten Jahren etablierte sich die prognostische Bedeutung der Tumorinvasion in den renalen Sinus.

Die Tumorinvasion in den renalen Sinus nimmt mit der Tumorgröße zu, sodass Tumore ab einer Größe von 4 cm ein erhöhtes Risiko der Sinusinvasion aufweisen. In der Studie von Bonsib et al. (95) zeigten Tumore, die die 7 cm-Schwelle überschreiten, in ca. 97% eine Sinus-Invasion. Außerdem waren in der Studie vor allem klarzellige und weniger häufig papilläre oder chromophobe NZK von einer Sinus-Invasion betroffen. Möglicherweise ist dies ein weiterer Ansatzpunkt, weshalb chromophobe und papilläre NZK einen besseren Outcome als klarzellige NZK haben (95).

Große Tumore, die eine klarzellige histopathologische Entität aufweisen und einen hohen Fuhrman-Grad haben, sind assoziiert mit einer Sinusinvasion (89).

Patienten mit Tumoren, die in den Sinus heran- oder einwachsen, haben ein signifikant schlechteres tumorspezifisches Überleben als Patienten mit Tumoren, die lediglich intraparenchymal wachsen bzw. einen größeren Abstand zum Sinus aufweisen. Dieses signifikante Sterberisiko blieb auch nach multivariater Cox-Regressionsanalyse, die den regionären Lymphknotenbefall und Fernmetastasen berücksichtigt, bestehen. Die Ergebnisse von Thompson et al. und Bonsib et al. beweisen gemeinsam, dass die renale Sinusinvasion mit aggressiven Tumoren, die zur starken Ausbreitung neigen, assoziiert ist (89), (90).

Zwar fasst das pT3a-Stadium der TNM-Klassifikation von 2002 Tumore mit Sinusfettinvasion und Invasion in das perirenale Fett zusammen, jedoch zeigt sich in einer multivariaten Analyse, die die SSIGN-Kriterien der Mayo Clinic berücksichtigt, ein schlechterer Outcome von Patienten mit pT3a-Tumoren und Sinusfettinvasion (90). Deshalb wurde die Durchführung weiterer Bestätigungsstudien vorgeschlagen, um eine Änderung der TNM-Klassifikation vorzunehmen. Betrachtet man die TNM-Klassifikation von 2009 mit den Änderungen von 2012, sieht man aber, dass sich im pT3a-Stadium immer noch Tumore befinden, die in das Sinusfett und/oder in das perirenale Fett infiltrieren (14), (2).

#### **5.6.5 Komponente: (L) Lage relativ zur Pollinie**

Das tumorspezifische Überleben von Patienten mit Tumoren, die hinsichtlich ihrer Lage zur Pollinie untersucht wurden, unterscheidet sich nicht signifikant ( $p=0,141$ ). Es konnte lediglich ein signifikanter Lebensvorteil im Gesamtüberleben für Patienten mit Tumoren festgestellt werden, die komplett oder zu  $> 50\%$  zwischen den Pollinien lokalisiert sind oder die axiale Mittellinie kreuzen ( $p=0,020$ ). Durchschnittlich leben Patienten mit diesen Tumoren 99,6 Monate (KI: 95,8 – 103,4).

Die kürzeste Überlebenszeit weisen Patienten mit einem Tumor auf, der eine der Pollinien kreuzt, diese ist im Durchschnitt 87,6 Monate (KI: 82,2 – 92,9).

Die 5-JÜR der einzelnen L-Komponenten unterscheiden sich kaum (79,5% für Tumore, die die Pollinie kreuzen, 86% für Tumore, die komplett ober- oder unterhalb der Pollinie wachsen, 88% für Tumore, die innerhalb der Pollinien liegen).

Kutikov et al. (28) zeigte eine Assoziation der L-Komponente des RNS und der Pathologie. Je mehr Punkte vergeben werden, desto höher ist das Risiko, dass es sich um eine hochgradige Pathologie handelt. Werden drei Punkte vergeben, das heißt der Tumor liegt mit > 50% oder komplett zwischen den Pollinien oder er kreuzt die axiale Mittellinie, ist die Wahrscheinlichkeit groß, dass es sich um ein klarzelliges NZK mit einem hohen Grading handelt. Dieses Ergebnis kann mit einem p-Wert von <0,001 als signifikant angesehen werden (28).

Nagahara et al. (91) sieht eine Assoziation zwischen der postoperativen Tumorphorprogression und der L-Komponente. In univariaten ( $p < 0,0001$ ) und multivariaten ( $p = 0,0006$ ) Analysen zeigt sich die Tumorumlage in Bezug auf die Pollinie als unabhängiger Risikofaktor. Als Referenzgruppe wurden Tumore, die ein oder zwei Punkte erhielten (komplett ober- oder unterhalb der Pollinie liegen bzw. die Pollinie kreuzen), angenommen. Das progressionsfreie Überleben stellte sich bei Patienten mit Tumoren, die drei Punkte in der L-Komponente aufwiesen, als signifikant kürzer dar (91).

Eine Studie von Matsumoto et al. (86) prüfte die Korrelation zwischen dem RNS und den jährlichen Wachstumsraten und war eine der ersten, die diesen Zusammenhang zeigte. Hierfür wurden Tumore untersucht, bei denen eine aktive Überwachung und keine Nephrektomie durchgeführt wurde. In multivariaten Analysen zeigte die L-Komponente eine starke Assoziation mit der jährlichen Wachstumsrate. In univariaten ( $p = 0,0009$ ) sowie multivariaten ( $p = 0,0445$ ) Analysen können die Ergebnisse als signifikant gewertet werden. Die Korrelation der E- und N-Komponente war lediglich in univariaten Analysen signifikant (86).

## 6 Zusammenfassung

In den letzten Jahren setzte sich die partielle Nephrektomie in der Nierenchirurgie durch. Der RNS wurde ursprünglich als anatomisches Klassifikationssystem entwickelt, um den perioperativen Outcome zu beschreiben und die Entscheidung zur Operationsmethode zu erleichtern.

Wir prüften, ob der RNS ebenfalls eine prognostische Aussage zum Überleben machen kann, ob die partielle Nephrektomie tatsächlich einen Überlebensvorteil bringt und ob die Operationsmethode n. Staehler der herkömmlichen partiellen Nephrektomie überlegen ist.

Hierfür untersuchten wir 762 Patienten mit Nierentumor, der im Zeitraum von 2006 bis 2014 in der urologischen Klinik der LMU in Großhadern reseziert wurde. Anhand der präoperativen CT- oder MRT-Bilder wurde der RNS bestimmt und die Vervollständigung des Datensatzes erfolgte durch retrospektive Dateneinsicht im Archiv des Universitätsklinikums und telefonischen Patientenkontakt. Die Kaplan-Meier-Methode und die Cox-Regressionsanalyse wurden angewandt.

Es zeigte sich ein Überlebensvorteil für Patienten nach partieller Nephrektomie ( $p < 0,001$ ). Die 5-JÜR ist 68% nach radikaler und 90% nach partieller Nephrektomie. Die Operationsmethode n. Staehler zeigte ein besseres Gesamtüberleben als die herkömmliche partielle Nephrektomie ( $p = 0,045$ ). Die 5-JÜR beträgt 85% bei der herkömmlichen Methode und 91% bei der Methode n. Staehler. Die Überlebensanalyse zeigte Unterschiede zwischen hoch komplexen und niedrig bzw. mäßig komplexen Läsionen ( $p = 0,002$ ). Die 5-JÜR liegt bei 69% für hoch, bei 85% für mäßig und bei 89% für niedrig komplexe Läsionen. In der univariaten Cox-Regressionsanalyse erwies sich der RNS als prognostischer Faktor. ( $p = 0,026$ ,  $HR = 2,33$ ,  $KI: 1,11 - 4,89$ ,  $SF: 0,38$ ).

Durch die Zusammenschau der Ergebnisse wird klar, dass die Punkteverteilung der E-Komponente verändert werden soll, um die prognostische Aussage für das Überleben des RNS zu verstärken. Außerdem sollten noch weitere randomisierte Studien erfolgen, um diese Aussagekraft zu bestätigen.

## 7 Kritische Anmerkungen

Diese Arbeit weist einige limitierende Faktoren auf, die bei der Interpretation der Ergebnisse Beachtung finden können.

Als mögliche Einschränkung dieser Arbeit können die unterschiedlich großen Vergleichsgruppen angesehen werden. Insgesamt wurden 597 Patienten partiell nephrektomiert und bei lediglich 165 Operationen wurde eine radikale Nephrektomie durchgeführt. Auch in der Analyse der partiellen Nephrektomie-Methode fällt eine relativ kleine Kontroll-Gruppe auf. Hier wurde an 520 Patienten die Operationsmethode n. Staehler durchgeführt, in der Kontroll-Gruppe, die anhand der herkömmlichen partiellen Nephrektomie operiert wurde, befinden sich lediglich 77 Patienten. Diese Gruppenverteilung kann aufgrund des retrospektiven Charakters der Arbeit nicht beeinflusst werden. Hier wären weitere Studien nötig, um die Aussage unserer Ergebnisse zu bestärken. Zudem wurden alle untersuchten Operationen im Universitätsklinikum der LMU in Großhadern durchgeführt. Ein Vergleich der Operationstechniken hat in einem multizentrischen Setting eine durchaus größere Aussagekraft.

Da die patienten-, tumor- und operationsbezogenen Daten retrospektiv aus dem Archiv und durch telefonische Befragung erhoben und dann verarbeitet wurden, ist eine rückwirkende Erhebung fehlender Parameter, die nicht dokumentiert waren, ausgeschlossen.

Betrachtet man die Histologie des NZK, stellt man fest, dass das papilläre NZK in unseren Analysen den schlechtesten Outcome im Vergleich mit dem klarzelligem und dem chromophoben NZK hat. Eine Überlebensanalyse der papillären Subtypen wurde mit unseren Daten nicht durchgeführt, da häufig keine histopathologische Unterklassifizierung des papillären NZK in seine morphologischen Subtypen vorgenommen war. Inwiefern die Subtypen des papillären NZK Einfluss auf das Überleben haben, sollte in weiteren Untersuchungen geprüft werden.

Als zusätzlicher Kritikpunkt ist der mehrjährige Beobachtungszeitraum (maximal 114 Monate) anzusehen. Es wurden Patienten rekrutiert, die zwischen 2006 und 2014 operiert wurden. Da die neue Operationsmethode erst ab 2008 entwickelt wurde und ab diesem Zeitpunkt im Klinikum Großhadern immer öfter praktiziert

wurde, war der Beobachtungszeitraum 114 Monate lang. Eine größere Aussagekraft dieser Arbeit wäre durch einen längeren Beobachtungszeitraum zu erreichen. Es könnte also in Zukunft eine erneute Patientenbefragung erfolgen, um einen längeren Beobachtungszeitraum zu erreichen.

Ferner stellt der Einfluss des Operators auf den Outcome eine weitere Limitation unserer Untersuchungen dar. Die Operationsmethode n. Staehler wurde in 397 Fällen (72,8%) von Prof. Dr. Staehler selbst durchgeführt, die restlichen 148 Operationen (27,2%) erfolgten unter seiner Aufsicht. Inwiefern ein möglicher „interobserver bias“ vorliegt, konnte in unseren Analysen somit nicht geprüft werden. Man könnte die Operationsmethode multizentrisch etablieren und erneut prüfen, inwiefern der Operateur selbst Einfluss auf den Outcome hat.

## 8 Anhang

### 8.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Auszug der WHO-Klassifikation für Nierentumore von 2016 (7).....	7
Tabelle 2: T-Stadium der TNM-Klassifikation (2).....	11
Tabelle 3: N-Stadium der TNM-Klassifikation (2) .....	11
Tabelle 4: M-Stadium der TNM-Klassifikation (2) .....	11
Tabelle 5: AJCC-Staging (15).....	12
Tabelle 6: Fuhrman-Grading-System von 1982 (17), (16).....	12
Tabelle 7: WHO-ISUP-Grading-System (20), (7).....	13
Tabelle 8: R.E.N.A.L.-Nephrometry-Score .....	16
Tabelle 9: Gruppeneinteilung des RNS (24).....	17
Tabelle 10: Nierenzellkarzinom-Stages und ihre Behandlung (vgl. (8) ).....	23
Tabelle 11: First- und Second-Line Therapie beim metastasierten NZK (2).....	31
Tabelle 12: Blutverlust und Klemmzeit .....	41
Tabelle 13: Komplikationen nach der Clavien-Dindo-Klassifikation (57) .....	43
Tabelle 14: Histologie des Gesamtkollektivs .....	43
Tabelle 15: Tumorlokalisation.....	46
Tabelle 16: Tumorgröße .....	46
Tabelle 17: Komparative Statistik der partiellen und radikalen Nephrektomie ..	50
Tabelle 18: Komparative Statistik der herkömmlichen Methode und Methode n. Staehler.....	52
Tabelle 19: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Geschlecht .....	56
Tabelle 20: Tumorspezifisches Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht ....	56
Tabelle 21: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Operationstechnik .....	58
Tabelle 22: Tumorspezifisches Überleben in Abhängigkeit von der Operationstechnik .....	58
Tabelle 23: Gesamtüberleben der partiellen Nephrektomie in Abhängigkeit von der OP-Methode.....	59
Tabelle 24: Tumorspezifisches Überleben der partiellen Nephrektomie in Abhängigkeit von der OP-Methode .....	59
Tabelle 25: Gesamtüberleben: maligne Histologie .....	61
Tabelle 26: Tumorspezifisches Überleben: maligne Histologie .....	61
Tabelle 27: Gesamtüberleben: Vergleich der Operationstechnik in Abhängigkeit vom pT-Stadium nach TNM .....	63
Tabelle 28: Tumorspezifisches Überleben: Vergleich der Operationstechnik in Abhängigkeit vom pT-Stadium nach TNM.....	63
Tabelle 29: Gesamtüberleben: TNM-Klassifikation, Grading.....	68
Tabelle 30: Tumorspezifisches Überleben: TNM-Klassifikation, Grading .....	68
Tabelle 31: Gesamtüberleben: RNS-Gruppe .....	71
Tabelle 32: Tumorspezifisches Überleben: RNS-Gruppe.....	71
Tabelle 33: Gesamtüberleben von Patienten mit niedrig komplexen Läsionen anhand des pT-Stadiums .....	71
Tabelle 34: Gesamtüberleben von Patienten mit mäßig komplexen Läsionen anhand des pT-Stadiums .....	72
Tabelle 35: Gesamtüberleben von Patienten mit hoch komplexen Läsionen anhand des pT-Stadiums .....	72
Tabelle 36: Gesamtüberleben von Patienten mit pT1a-Tumoren: RNS-Gruppe .....	73
Tabelle 37: Tumorspezifisches Überleben von Patienten mit pT1a-Tumoren: RNS-Gruppe .....	73

Tabelle 38: Gesamtüberleben von Patienten mit pT1b-Tumoren: RNS-Gruppe .....	73
Tabelle 39: Tumorspezifisches Überleben von Patienten mit pT1b-Tumoren: RNS-Gruppe .....	73
Tabelle 40: Gesamtüberleben: R-,E-,N-,L-Komponente des RNS .....	80
Tabelle 41: Tumorspezifisches Überleben: R-,E-,N-,L-Komponente des RNS .....	81
Tabelle 42: TTP .....	85
Tabelle 43: TTP der Subgruppen des T-Stadiums nach TNM.....	85
Tabelle 44: Gesamtüberleben: Methode n. Staehler .....	86
Tabelle 45: Tumorspezifisches Überleben: Methode n. Staehler .....	86
Tabelle 46: Gesamtüberleben: herkömmliche partielle Nephrektomie .....	87
Tabelle 47: Tumorspezifisches Überleben: herkömmliche partielle Nephrektomie.....	87
Tabelle 48: Univariate Cox-Regressionsanalyse: Patientenbezogene Daten ..	88
Tabelle 49: Univariate Cox-Regressionsanalyse: OP-bezogene Daten .....	88
Tabelle 50: Univariate Cox-Regressionsanalyse: Tumorbezogene Daten .....	89
Tabelle 51: Multivariate Cox-Regressionsanalyse: Patientenbezogene Daten ..	89
Tabelle 52: Multivariate Cox-Regressionsanalyse: OP-bezogene Daten .....	90
Tabelle 53: Multivariate Cox-Regressionsanalyse: Tumorbezogene Daten .....	90

## 8.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Tumorlokalisierung (Merkmal L) .....	17
Abbildung 2: Die Aspekte des PADUA Scores .....	19
Abbildung 3: Nierenzellkarzinom-Stages I-IV (8).....	22
Abbildung 4: Faktoren zur Entscheidungsfindung der OP-Technik (22).....	24
Abbildung 5: Partielle Nephrektomie beim lokalisierten NZK (aus (35)) .....	26
Abbildung 6: Radikale Nephrektomie und Thrombektomie der V.cava inf. bei lokal fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (aus (35)) .....	28
Abbildung 7: Therapeutische Evolution der systemischen Therapie beim metastasierten NZK (8) .....	30
Abbildung 8: Komplikationsarten und ihre Häufigkeiten .....	42
Abbildung 9: Kreisdiagramm der pT-Stadien nach TNM .....	44
Abbildung 10: RNS-Gruppen.....	47
Abbildung 11: Gesamtüberleben .....	54
Abbildung 12: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Geschlecht .....	56
Abbildung 13: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Operationstechnik..	57
Abbildung 14: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der partiellen Nephrektomiemethode .....	59
Abbildung 15: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Histologie .....	60
Abbildung 16: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom pT-Stadium .....	62
Abbildung 17: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom N-Stadium .....	64
Abbildung 18: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom M-Stadium.....	65
Abbildung 19: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Grading .....	67
Abbildung 20: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des RNS-Werts.....	69
Abbildung 21: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der RNS-Gruppe .....	70
Abbildung 22: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der R-Komponente.....	75
Abbildung 23: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der E-Komponente.....	76
Abbildung 24: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der N-Komponente.....	78
Abbildung 25: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der L-Komponente .....	79
Abbildung 26: TTP des Gesamtkollektivs .....	82
Abbildung 27: TTP in Abhängigkeit von der Nephrektomietechnik.....	83
Abbildung 28: Gesamtüberleben: Operationsmethode.....	86

### 8.3 Abkürzungsverzeichnis

10-JÜR	10-Jahresüberlebensrate
5-JÜR	5-Jahresüberlebensrate
7-JÜR	7-Jahresüberlebensrate
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ccRCC	klarzelliges Nierenzellkarzinom
chRCC	chromophobes Nierenzellkarzinom
EAU	European Association of Urology
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
HR	Hazard Ratio
IFN	Interferon
ISUP	International society of Urological Pathology
KI	Konfidenzintervall
LAE	Lymphadenektomie
MA	Median
Mittlere ÜZ	mittlere Überlebenszeit
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
MW	Mittelwert
NZK	Nierenzellkarzinom
OS	Overall Survival, Gesamtüberleben
pRCC	papilläres Nierenzellkarzinom
RNS	R.E.N.A.L.-Nephrometry-Score
SA	Standardabweichung
SF	Standardfehler
SSIGN	Stage Size Grade Necrosis Score
TTP	time to progression
UICC	Union for International Cancer Control
UISS	University of California Los Angeles integrated staging system

## 8.4 Fragebogen

### Erhebungsblatt für telefonische Befragung

Telefonat-Datum: \_\_\_\_\_

Patienten-ID: \_\_\_\_\_

Telefonat mit:

- Patient
- Angehöriger
- Hausarzt
- niedergelassener Urologe

Einverständnis zur Befragung:

- nein
- ja

Patient verstorben:

- nein
- ja

Todesdatum: \_\_\_\_\_

Todesursache:

- tumorbedingt
- andere Ursache: \_\_\_\_\_

#### Letzte Nachsorgeuntersuchung:

Datum: \_\_\_\_\_

Bildgebung erfolgt:

- nein
- ja \_\_\_\_\_

Letzter Kreatinin-Wert: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_

Tumorprogression postoperativ:

- nein
- ja

- Lokalrezidiv: Datum: \_\_\_\_\_

- Metastase:  
Datum: \_\_\_\_\_

Lokalisation: \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_

Lokalisation: \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_

## 9 Literaturverzeichnis

- [1] P. Kaatsch *et al.*, "Krebs in Deutschland 2011/2012," 2015, Available: [http://edoc.rki.de/documents/rki\\_fv/reC4Oftzrdlts/PDF/228IO1Z2uKVg.pdf](http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/reC4Oftzrdlts/PDF/228IO1Z2uKVg.pdf).
- [2] B. Ljungberg and *et al.*, "EAU guidelines on renal cell carcinoma: limited update March 2016," 2016.
- [3] Z. f. K. i. R. Koch-Institut, "Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016," Berlin 2016.
- [4] F. Levi *et al.*, "The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe," (in eng), *BJU Int*, vol. 101, no. 8, pp. 949-58, Apr 2008.
- [5] E. Cho, H. O. Adami, and P. Lindblad, "Epidemiology of renal cell cancer," (in eng), *Hematol Oncol Clin North Am*, vol. 25, no. 4, pp. 651-65, Aug 2011.
- [6] Eble JN, Sauter G, Epstein JI, and *e. al.*, "Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs," Lyon 2004.
- [7] H. Moch, A. L. Cubilla, P. A. Humphrey, V. E. Reuter, and T. M. Ulbright, "The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours," (in eng), *Eur Urol*, vol. 70, no. 1, pp. 93-105, Jul 2016.
- [8] J. J. Hsieh *et al.*, "Renal cell carcinoma," (in eng), *Nat Rev Dis Primers*, vol. 3, p. 17009, Mar 09 2017.
- [9] J. R. Srigley *et al.*, "The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia," (in eng), *Am J Surg Pathol*, vol. 37, no. 10, pp. 1469-89, Oct 2013.
- [10] S. Frees *et al.*, "Differences in Overall and Cancer-specific Survival of Patients Presenting With Chromophobe Versus Clear Cell Renal Cell Carcinoma: A Propensity Score Matched Analysis," (in eng), *Urology*, vol. 98, pp. 81-87, Dec 2016.
- [11] S. Steffens *et al.*, "Incidence and long-term prognosis of papillary compared to clear cell renal cell carcinoma--a multicentre study," (in eng), *Eur J Cancer*, vol. 48, no. 15, pp. 2347-52, Oct 2012.
- [12] S. S. Kim *et al.*, "Microscopic and nuclear morphometric findings of chromophobe renal cell carcinoma, renal oncocytoma, and tumor with overlapping histology," (in eng), *Ann Diagn Pathol*, vol. 16, no. 6, pp. 429-35, Dec 2012.
- [13] A. Volpe *et al.*, "Chromophobe renal cell carcinoma (RCC): oncological outcomes and prognostic factors in a large multicentre series," (in eng), *BJU Int*, vol. 110, no. 1, pp. 76-83, Jul 2012.
- [14] Sobin LH., Gospodariwicz M., and Wittekind C., "TNM classification of malignant tumors," 2009.
- [15] S. B. Edge and C. C. Compton, "The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM," (in eng), *Ann Surg Oncol*, vol. 17, no. 6, pp. 1471-4, Jun 2010.
- [16] S. A. Fuhrman, L. C. Lasky, and C. Limas, "Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma," (in eng), *Am J Surg Pathol*, vol. 6, no. 7, pp. 655-63, Oct 1982.
- [17] H. Moch, "[The WHO/ISUP grading system for renal carcinoma]," (in ger), *Pathologe*, vol. 37, no. 4, pp. 355-60, Jul 2016. WHO-ISUP-Graduierungssystem für Nierenkarzinome.
- [18] B. Delahunt *et al.*, "Fuhrman grading is not appropriate for chromophobe renal cell carcinoma," (in eng), *Am J Surg Pathol*, vol. 31, no. 6, pp. 957-60, Jun 2007.
- [19] G. P. Paner *et al.*, "A novel tumor grading scheme for chromophobe renal cell carcinoma: prognostic utility and comparison with Fuhrman nuclear grade," (in eng), *Am J Surg Pathol*, vol. 34, no. 9, pp. 1233-40, Sep 2010.
- [20] B. Delahunt *et al.*, "The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters," (in eng), *Am J Surg Pathol*, vol. 37, no. 10, pp. 1490-504, Oct 2013.
- [21] H. Borgmann *et al.*, "R.E.N.A.L. Score Outperforms PADUA Score, C-Index and DAP Score for Outcome Prediction of Nephron Sparing Surgery in a Selected Cohort," (in eng), *J Urol*, vol. 196, no. 3, pp. 664-71, Sep 2016.
- [22] A. Crestani, M. Rossanese, M. Calandriello, S. Sioletic, G. Giannarini, and V. Ficarra, "Introduction to small renal tumours and prognostic indicators," (in eng), *Int J Surg*, vol. 36, no. Pt C, pp. 495-503, Dec 2016.
- [23] T. Klatte *et al.*, "A Literature Review of Renal Surgical Anatomy and Surgical Strategies for Partial Nephrectomy," (in eng), *Eur Urol*, vol. 68, no. 6, pp. 980-92, Dec 2015.

- [24] A. Kutikov and R. G. Uzzo, "The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth," (in eng), *J Urol*, vol. 182, no. 3, pp. 844-53, Sep 2009.
- [25] V. Ficarra *et al.*, "Preoperative aspects and dimensions used for an anatomical (PADUA) classification of renal tumours in patients who are candidates for nephron-sparing surgery," (in eng), *Eur Urol*, vol. 56, no. 5, pp. 786-93, Nov 2009.
- [26] M. N. Simmons, C. B. Ching, M. K. Samplaski, C. H. Park, and I. S. Gill, "Kidney tumor location measurement using the C index method," (in eng), *J Urol*, vol. 183, no. 5, pp. 1708-13, May 2010.
- [27] J. R. Bylund *et al.*, "Association of tumor size, location, R.E.N.A.L., PADUA and centrality index score with perioperative outcomes and postoperative renal function," (in eng), *J Urol*, vol. 188, no. 5, pp. 1684-9, Nov 2012.
- [28] A. Kutikov *et al.*, "Anatomic features of enhancing renal masses predict malignant and high-grade pathology: a preoperative nomogram using the RENAL Nephrometry score," (in eng), *Eur Urol*, vol. 60, no. 2, pp. 241-8, Aug 2011.
- [29] H. K. Wang *et al.*, "External validation of a nomogram using RENAL nephrometry score to predict high grade renal cell carcinoma," (in eng), *J Urol*, vol. 187, no. 5, pp. 1555-60, May 2012.
- [30] R. M. Vilaseca *et al.*, "Reproducibility and interobserver agreement of the R.E.N.A.L. nephrometry score: focus on imaging features," (in eng), *Radiol Bras*, vol. 50, no. 1, pp. 7-12, Jan-Feb 2017.
- [31] A. C. o. Radiology, "ACR-SPR Practice parameter for the performance of computed tomography (CT) of the abdomen and computed tomography (CT) of the pelvis," 2016.
- [32] S. K. Kang and H. Chandarana, "Contemporary imaging of the renal mass," (in eng), *Urol Clin North Am*, vol. 39, no. 2, pp. 161-70, vi, May 2012.
- [33] F. Di Vece, P. Tombesi, F. Ermili, and S. Sartori, "Management of incidental renal masses: Time to consider contrast-enhanced ultrasonography," (in eng), *Ultrasound*, vol. 24, no. 1, pp. 34-40, Feb 2016.
- [34] A. Bex, B. Ljungberg, H. van Poppel, and T. Powles, "The Role of Cytoreductive Nephrectomy: European Association of Urology Recommendations in 2016," (in eng), *Eur Urol*, vol. 70, no. 6, pp. 901-905, Dec 2016.
- [35] B. I. Rini, S. C. Campbell, and B. Escudier, "Renal cell carcinoma," (in eng), *Lancet*, vol. 373, no. 9669, pp. 1119-32, Mar 28 2009.
- [36] J. H. Blom *et al.*, "Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881," (in eng), *Eur Urol*, vol. 55, no. 1, pp. 28-34, Jan 2009.
- [37] W. C. Huang *et al.*, "Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study," (in eng), *Lancet Oncol*, vol. 7, no. 9, pp. 735-40, Sep 2006.
- [38] G. Pignot *et al.*, "Nephron-sparing surgery is superior to radical nephrectomy in preserving renal function benefit even when expanding indications beyond the traditional 4-cm cutoff," (in eng), *Urol Oncol*, vol. 32, no. 7, pp. 1024-30, Oct 2014.
- [39] E. Scosyrev, E. M. Messing, R. Sylvester, S. Campbell, and H. Van Poppel, "Renal function after nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy: results from EORTC randomized trial 30904," (in eng), *Eur Urol*, vol. 65, no. 2, pp. 372-7, Feb 2014.
- [40] B. R. Lane, C. M. Tobert, and C. B. Riedinger, "Growth kinetics and active surveillance for small renal masses," (in eng), *Curr Opin Urol*, vol. 22, no. 5, pp. 353-9, Sep 2012.
- [41] P. M. Pierorazio *et al.*, "Five-year analysis of a multi-institutional prospective clinical trial of delayed intervention and surveillance for small renal masses: the DISSRM registry," (in eng), *Eur Urol*, vol. 68, no. 3, pp. 408-15, Sep 2015.
- [42] R. El Dib, N. J. Touma, and A. Kapoor, "Cryoablation vs radiofrequency ablation for the treatment of renal cell carcinoma: a meta-analysis of case series studies," (in eng), *BJU Int*, vol. 110, no. 4, pp. 510-6, Aug 2012.
- [43] T. N. I. f. H. a. C. E. (NICE). (2011, August 2017). *Laparoscopic cryotherapy for renal cancer*. Available: <https://www.nice.org.uk/Guidance/IPG405>
- [44] T. N. I. f. H. a. C. E. (NICE). (2010, August 2017). *Percutaneous radiofrequency ablation for renal cancer*. Available: <https://www.nice.org.uk/Guidance/IPG353>
- [45] S. C. Campbell *et al.*, "Guideline for management of the clinical T1 renal mass," (in eng), *J Urol*, vol. 182, no. 4, pp. 1271-9, Oct 2009.
- [46] R. J. Motzer *et al.*, "Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma," (in eng), *N Engl J Med*, vol. 356, no. 2, pp. 115-24, Jan 11 2007.
- [47] A. Zisman *et al.*, "Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system," (in eng), *J Clin Oncol*, vol. 19, no. 6, pp. 1649-57, Mar 15 2001.

- [48] T. M. Mekhail *et al.*, "Validation and extension of the Memorial Sloan-Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma," (in eng), *J Clin Oncol*, vol. 23, no. 4, pp. 832-41, Feb 1 2005.
- [49] G. Procopio *et al.*, "Prognostic factors for survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with targeted therapies," (in eng), *Br J Cancer*, vol. 107, no. 8, pp. 1227-32, Oct 9 2012.
- [50] K. H. Tsui, O. Shvarts, R. B. Smith, R. A. Figlin, J. B. deKernion, and A. Belldegrun, "Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria," (in eng), *J Urol*, vol. 163, no. 4, pp. 1090-5; quiz 1295, Apr 2000.
- [51] G. Novara *et al.*, "Validation of the 2009 TNM version in a large multi-institutional cohort of patients treated for renal cell carcinoma: are further improvements needed?," (in eng), *Eur Urol*, vol. 58, no. 4, pp. 588-95, Oct 2010.
- [52] J. J. Patard *et al.*, "Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study," (in eng), *J Clin Oncol*, vol. 22, no. 16, pp. 3316-22, Aug 15 2004.
- [53] I. Frank, M. L. Blute, J. C. Cheville, C. M. Lohse, A. L. Weaver, and H. Zincke, "An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score," (in eng), *J Urol*, vol. 168, no. 6, pp. 2395-400, Dec 2002.
- [54] P. I. Karakiewicz *et al.*, "A preoperative prognostic model for patients treated with nephrectomy for renal cell carcinoma," (in eng), *Eur Urol*, vol. 55, no. 2, pp. 287-95, Feb 2009.
- [55] R. J. Motzer *et al.*, "Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma," (in eng), *J Clin Oncol*, vol. 22, no. 3, pp. 454-63, Feb 1 2004.
- [56] B. C. Leibovich *et al.*, "Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials," (in eng), *Cancer*, vol. 97, no. 7, pp. 1663-71, Apr 1 2003.
- [57] D. Dindo, N. Demartines, and P. A. Clavien, "Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey," (in eng), *Ann Surg*, vol. 240, no. 2, pp. 205-13, Aug 2004.
- [58] A. S. Go, G. M. Chertow, D. Fan, C. E. McCulloch, and C. Y. Hsu, "Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization," (in eng), *N Engl J Med*, vol. 351, no. 13, pp. 1296-305, Sep 23 2004.
- [59] S. MacLennan *et al.*, "Systematic review of oncological outcomes following surgical management of localised renal cancer," (in eng), *Eur Urol*, vol. 61, no. 5, pp. 972-93, May 2012.
- [60] S. MacLennan *et al.*, "Systematic review of perioperative and quality-of-life outcomes following surgical management of localised renal cancer," (in eng), *Eur Urol*, vol. 62, no. 6, pp. 1097-117, Dec 2012.
- [61] L. Onkologie, "S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Langversion 1.2," 2017, Available: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Nierenzellkarzinom.85.0.html>.
- [62] C. J. Weight, D. C. Miller, S. C. Campbell, I. H. Derweesh, B. R. Lane, and E. M. Messing, "The management of a clinical t1b renal tumor in the presence of a normal contralateral kidney," (in eng), *J Urol*, vol. 189, no. 4, pp. 1198-202, Apr 2013.
- [63] C. J. Weight *et al.*, "Nephrectomy induced chronic renal insufficiency is associated with increased risk of cardiovascular death and death from any cause in patients with localized cT1b renal masses," (in eng), *J Urol*, vol. 183, no. 4, pp. 1317-23, Apr 2010.
- [64] M. Crepel *et al.*, "Nephron-sparing surgery is equally effective to radical nephrectomy for T1BN0M0 renal cell carcinoma: a population-based assessment," (in eng), *Urology*, vol. 75, no. 2, pp. 271-5, Feb 2010.
- [65] S. P. Kim *et al.*, "Comparative effectiveness for survival and renal function of partial and radical nephrectomy for localized renal tumors: a systematic review and meta-analysis," (in eng), *J Urol*, vol. 188, no. 1, pp. 51-7, Jul 2012.
- [66] R. P. Kopp *et al.*, "Survival outcomes after radical and partial nephrectomy for clinical T2 renal tumours categorised by R.E.N.A.L. nephrometry score," (in eng), *BJU Int*, vol. 114, no. 5, pp. 708-18, Nov 2014.
- [67] M. Meskawi *et al.*, "Partial and radical nephrectomy provide comparable long-term cancer control for T1b renal cell carcinoma," (in eng), *Int J Urol*, vol. 21, no. 2, pp. 122-8, Feb 2014.

- [68] H. J. Lee, M. A. Liss, and I. H. Derweesh, "Outcomes of partial nephrectomy for clinical T1b and T2 renal tumors," (in eng), *Curr Opin Urol*, vol. 24, no. 5, pp. 448-52, Sep 2014.
- [69] M. C. Mir, I. Derweesh, F. Porpiglia, H. Zargar, A. Mottrie, and R. Autorino, "Partial Nephrectomy Versus Radical Nephrectomy for Clinical T1b and T2 Renal Tumors: A Systematic Review and Meta-analysis of Comparative Studies," (in eng), *Eur Urol*, vol. 71, no. 4, pp. 606-617, Apr 2017.
- [70] K. A. Keegan, C. W. Schupp, K. Chamie, N. J. Hellenthal, C. P. Evans, and T. M. Koppie, "Histopathology of surgically treated renal cell carcinoma: survival differences by subtype and stage," (in eng), *J Urol*, vol. 188, no. 2, pp. 391-7, Aug 2012.
- [71] A. Lopez-Beltran, M. Scarpelli, R. Montironi, and Z. Kirkali, "2004 WHO classification of the renal tumors of the adults," (in eng), *Eur Urol*, vol. 49, no. 5, pp. 798-805, May 2006.
- [72] D. P. Nguyen *et al.*, "Histological subtype of renal cell carcinoma significantly affects survival in the era of partial nephrectomy," (in eng), *Urol Oncol*, vol. 34, no. 6, pp. 259.e1-8, Jun 2016.
- [73] W. Thoenes, S. Storkel, and H. J. Rumpelt, "Human chromophobe cell renal carcinoma," (in eng), *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol*, vol. 48, no. 3, pp. 207-17, 1985.
- [74] M. May *et al.*, "[Postoperative prognosis of chromophobic renal cell carcinoma: comparative analysis of the multinational CORONA database]," (in ger), *Urologe A*, vol. 53, no. 2, pp. 228-35, Feb 2014. Die postoperative Prognose des chromophoben Nierenzellkarzinoms : Eine vergleichende Analyse anhand der multinationalen CORONA-Datenbank.
- [75] J. J. Patard *et al.*, "Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience," (in eng), *J Clin Oncol*, vol. 23, no. 12, pp. 2763-71, Apr 20 2005.
- [76] M. Crepel *et al.*, "Does histologic subtype affect oncologic outcomes after nephron-sparing surgery?," (in eng), *Urology*, vol. 74, no. 4, pp. 842-5, Oct 2009.
- [77] C. M. Lohse, S. Gupta, and J. C. Cheville, "Outcome prediction for patients with renal cell carcinoma," (in eng), *Semin Diagn Pathol*, vol. 32, no. 2, pp. 172-83, Mar 2015.
- [78] A. Volpe and J. J. Patard, "Prognostic factors in renal cell carcinoma," (in eng), *World J Urol*, vol. 28, no. 3, pp. 319-27, Jun 2010.
- [79] H. J. Bekema *et al.*, "Systematic review of adrenalectomy and lymph node dissection in locally advanced renal cell carcinoma," (in eng), *Eur Urol*, vol. 64, no. 5, pp. 799-810, Nov 2013.
- [80] M. L. Blute, B. C. Leibovich, J. C. Cheville, C. M. Lohse, and H. Zincke, "A protocol for performing extended lymph node dissection using primary tumor pathological features for patients treated with radical nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma," (in eng), *J Urol*, vol. 172, no. 2, pp. 465-9, Aug 2004.
- [81] P. L. Crispen *et al.*, "Lymph node dissection at the time of radical nephrectomy for high-risk clear cell renal cell carcinoma: indications and recommendations for surgical templates," (in eng), *Eur Urol*, vol. 59, no. 1, pp. 18-23, Jan 2011.
- [82] M. Bianchi *et al.*, "Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis," (in eng), *Ann Oncol*, vol. 23, no. 4, pp. 973-80, Apr 2012.
- [83] J. P. Kavolius, D. P. Mastorakos, C. Pavlovich, P. Russo, M. E. Burt, and M. S. Brady, "Resection of metastatic renal cell carcinoma," (in eng), *J Clin Oncol*, vol. 16, no. 6, pp. 2261-6, Jun 1998.
- [84] A. L. Alt, S. A. Boorjian, C. M. Lohse, B. A. Costello, B. C. Leibovich, and M. L. Blute, "Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma," (in eng), *Cancer*, vol. 117, no. 13, pp. 2873-82, Jul 1 2011.
- [85] J. K. Mullins *et al.*, "Tumor complexity predicts malignant disease for small renal masses," (in eng), *J Urol*, vol. 188, no. 6, pp. 2072-6, Dec 2012.
- [86] R. Matsumoto *et al.*, "RENAL nephrometry score is a predictive factor for the annual growth rate of renal mass," (in eng), *Int J Urol*, vol. 21, no. 6, pp. 549-52, Jun 2014.
- [87] I. Frank, M. L. Blute, J. C. Cheville, C. M. Lohse, A. L. Weaver, and H. Zincke, "Solid renal tumors: an analysis of pathological features related to tumor size," (in eng), *J Urol*, vol. 170, no. 6 Pt 1, pp. 2217-20, Dec 2003.
- [88] I. Frank *et al.*, "A multifactorial postoperative surveillance model for patients with surgically treated clear cell renal cell carcinoma," (in eng), *J Urol*, vol. 170, no. 6 Pt 1, pp. 2225-32, Dec 2003.
- [89] S. M. Bonsib, "The renal sinus is the principal invasive pathway: a prospective study of 100 renal cell carcinomas," (in eng), *Am J Surg Pathol*, vol. 28, no. 12, pp. 1594-600, Dec 2004.
- [90] R. H. Thompson *et al.*, "Is renal sinus fat invasion the same as perinephric fat invasion for pT3a renal cell carcinoma?," (in eng), *J Urol*, vol. 174, no. 4 Pt 1, pp. 1218-21, Oct 2005.

- [91] A. Nagahara *et al.*, "R.E.N.A.L. nephrometry score predicts postoperative recurrence of localized renal cell carcinoma treated by radical nephrectomy," (in eng), *Int J Clin Oncol*, vol. 21, no. 2, pp. 367-372, Apr 2016.
- [92] R. Venkatesh *et al.*, "Laparoscopic partial nephrectomy for renal masses: effect of tumor location," (in eng), *Urology*, vol. 67, no. 6, pp. 1169-74; discussion 1174, Jun 2006.
- [93] M. C. Lipke, S. P. Ha, C. D. Fischer, J. Rydberg, S. M. Bonsib, and C. P. Sundaram, "Pathologic characteristics of exophytic renal masses," (in eng), *J Endourol*, vol. 21, no. 12, pp. 1489-91, Dec 2007.
- [94] J. J. Meeks, L. C. Zhao, N. Navai, K. T. Perry, Jr., R. B. Nadler, and N. D. Smith, "Risk factors and management of urine leaks after partial nephrectomy," (in eng), *J Urol*, vol. 180, no. 6, pp. 2375-8, Dec 2008.
- [95] S. M. Bonsib, "T2 clear cell renal cell carcinoma is a rare entity: a study of 120 clear cell renal cell carcinomas," (in eng), *J Urol*, vol. 174, no. 4 Pt 1, pp. 1199-202; discussion 1202, Oct 2005.

## 10 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Michael Staehler ganz herzlich für die Überlassung des Themas und die hilfreiche und motivierende Betreuung. Mithilfe seiner freundlichen Unterstützung konnte ich diese Arbeit fertig stellen.

Ein besonderer Dank geht auch an alle Patienten, die im Klinikum Großhadern nephrektomiert wurden und sich bereit erklärten, meine telefonischen Fragen zu beantworten. Ohne die Mitarbeit der Patienten wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Schließlich möchte ich mich noch bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken, die mich immer liebevoll unterstützten, motivierten und ermutigten auch über diese Arbeit hinaus.

## Eidesstattliche Versicherung

Tiefenthaler, Susanna

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Überlebensanalysen von Patienten mit Nierentumor nach Tumorresektion

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 26.07.2020

Susanna Tiefenthaler

Ort, Datum

Susanna Tiefenthaler